

**Über den Einfluß des Morphins
auf die Graphoelemente des Schlaf-EEG —
Untersuchungen bei jugendlichen Morphinisten**

Alois Hofmann

1975

AUS DER FORSCHUNGSSTELLE FÜR SOZIALE
PÄDIATRIE UND JUGENDMEDIZIN

Direktor: Prof.Dr.med.Th.Hellbrügge

ÜBER DEN EINFLUSS DES MORPHINS AUF DIE
GRAPHOELEMENTE DES SCHLAF-EEG - UNTER-
SUCHUNGEN BEI JUGENDLICHEN MORPHINISTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
A l o i s H o f m a n n
aus Bad Wörishofen

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. Th.Hellbrügge
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. H.Spiess
Dekan: Prof.Dr.med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	5
2. <u>Literaturübersicht</u>	8
2.1. <u>Der Schlaf</u>	8
2.2. <u>Das Morphinum</u>	11
2.2.1. Kurze Kulturgeschichte des Opiums bzw. Morphiums	11
2.2.2. Die Wirkungen des Morphiums	11
2.2.3. Verhaltensstudien am Menschen nach Morphinzufuhr	12
2.2.4. EEG-Studien am Menschen nach Morphinzufuhr	13
2.2.5. Polygraphische Schlafuntersuchungen am Menschen nach Heroinzufuhr	14
2.3. <u>Die Morphinsucht</u>	15
3. <u>Methodik</u>	18
3.1. <u>Untersuchungsgut</u>	18
3.2. <u>Kasuistik</u>	20
3.3. <u>Meßtechnik</u>	27
3.4. <u>Auswertung der Schlafregistrierung</u>	28
3.4.1. Schlafstadien	28
3.4.2. REM- Phasen	31
3.4.3. "REM-Dichte" und "SEM-Dichte"	31
3.4.4. Beta-Spindel-Aktivität	32
3.4.5. EMG-Aktivität	32
3.4.6. EKG-Aktivität	33
4. <u>Ergebnisse der polygraphischen Schlafuntersuchungen</u>	34
4.1. <u>Augenbewegungen</u>	34
4.1.1. REM-Tätigkeit	34
4.1.2. SEM-Tätigkeit	35

4.2. <u>Beta-Spindel-Aktivität</u>	36
4.2.1. absolute Beta-Spindeldichte	36
4.2.2. relative Beta-Spindeldichte	37
4.2.3. relatives Beta-Spindel-Schlafvolumen	37
4.3. <u>Sonderfälle</u>	37
4.3.1. Akute Morphinwirkung	37
4.3.2. Zweitägige Morphinabstinenz	38
4.4. <u>Herzfrequenz</u>	39
5. <u>D i s k u s s i o n</u>	41
5.1. <u>Reduktion der REM-Tätigkeit</u>	41
5.2. <u>Reduktion der Beta-Spindel-Aktivität</u>	42
5.3. <u>Sonderfälle</u>	44
6. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	46
7. <u>L i t e r a t u r ü b e r s i c h t</u>	67
Abbildungen 1 - 19	48

1. Einleitung

Während die Zahl der Morphinisten im Jahr 1928 im Deutschen Reich 6.356 betrug, war sie im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1964 auf 492 zurückgegangen (HESSE, 1971). In den letzten Jahren jedoch ist eine nicht überschaubare Zahl von Morphin- und Opiatsüchtigen dazugekommen, nachdem der illegale Rauschgifthandel enorm zugenommen hatte. Demgegenüber erscheinen Zahlen, die für das Jahr 1972 weniger Drogenkonsumenten angeben als für das Jahr 1970, eine erfreulich positive Tendenz zu signalisieren. Bei genauerer Untersuchung jedoch findet man, daß sich diese Reduzierung in erster Linie auf die Gruppe der Probierer und "Wochenenduser" beschränkt. Denn nach Angaben aus dem Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit (1972) sind unter den 15-bis 25-jährigen 0,2 - 0,5 Prozent, das bedeutet 15.000 bis 40.000 Jugendliche und junge Erwachsene, als Drogensüchtige anzusprechen. Unter diesen nimmt die Zahl der Morphinisten ständig zu.

Als Morphinisten werden Drogenkonsumenten bezeichnet, die sich Opiate und andere "harte Drogen" intravenös injizieren. Bis vor wenigen Jahren wurden diese Stoffe als Suchtmittel beinahe ausschließlich von Ärzten, Krankenschwestern, Apothekern und anderen Personen aus der medizinischen Berufswelt genommen. Da jedoch in jüngster Zeit die "harten Drogen" besonders unter den Jugendlichen immer mehr in Gebrauch kamen, konzentrierten wir die Untersuchungen zu dieser Arbeit auf jene Gruppe von Drogensüchtigen.

Dabei wurde absichtlich nicht auf Probanden zurückgegriffen, welche auf Grund einer akuten Drogenintoxikation in eine Klinik gebracht oder zur Anbahnung einer Entzugskur hospitalisiert worden waren. Vielmehr sollten die Jugendlichen aus ihrem gewöhnlichen Alltag heraus für die vorliegenden Untersuchungen gewonnen werden. Deshalb begaben wir uns selbst in die Münchner Drogenszene, um an

ihren angestammten Treffpunkten Kontakte aufzunehmen. Schließlich gelang es uns, einige Morphinsüchtige "von der Straße weg" für unsere Studie zu gewinnen. Dieses Verfahren der Probandenauswahl hat jedoch verschiedene Konsequenzen: Einerseits fanden unsere Untersuchungen unter völlig "normalen", für die Drogenszene typischen Verhältnissen statt. Das bedeutet, daß jeder Proband am Tag der Untersuchung die für ihn übliche Menge Rauschgiftmenge zu sich nahm, die er sich selber auf dem illegalen Drogenmarkt besorgt hatte. Andererseits aber hatten wir dadurch keinerlei Gewähr für die Konzentration und die pharmakologische Reinheit der gebrauchten Substanzen. Doch konnten so ihre Wirkungen in jener Stärke und Mischung beobachtet werden, welche in der Drogenszene üblich geworden sind.

Da Morphin, wie alle Rauschdrogen, in erster Linie auf das zentrale Nervensystem wirkt, lag es nahe, etwaige **Veränderungen der Gehirnfunktionen** mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) zu untersuchen. Dabei schien uns eine neuere Variante der EEG-Anwendung, die polygraphische Langzeitableitung, besonders geeignet. Polygraphische Langzeitableitung bedeutet, daß über einen längeren Zeitraum, in unserem Fall eine Nacht lang, mehrere Körperfunktionen, nämlich Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrokardiogramm (EKG) simultan registriert werden. Dieses Verfahren der Schlafpolygraphie hat drei besondere Vorteile:

1. Langzeitableitungen werden während des Schlafes am besten von den Versuchspersonen toleriert, so daß weitgehend artefaktarme Registrierungen zu erzielen sind.
2. Während des Schlafes durchläuft die Spontanaktivität des Gehirns in zyklischem Wechsel die physiologischen

Stadien, so daß mannigfaltige Aktivitätsmuster zu erhalten sind.

3. Durch die im Verhältnis zur Wach-BEG-Untersuchung lange Ableitungszeit werden auch ultradiane Rhythmen erfaßt, welche sich während des Schlafes in Form alternierender Ruhe- und Traum-(Aktiv-)Schlafphasen auf die genannten Aktivitäten auswirken.

Das Ziel dieser Studie bestand also darin, mit Hilfe der polygraphischen Langzeitableitung während des natürlichen Nachtschlafes bei einer Gruppe von "Fixern" im Alter zwischen 17 und 20 Jahren und einer gleichgroßen Anzahl von gesunden Jugendlichen derselben Altersgruppe die elektrischen Spontanaktivitäten des Gehirns zu untersuchen und zu vergleichen.

2. Literaturübersicht

2.1. Der Schlaf

Trotz der Entwicklung der Schlafforschung der letzten 40 Jahre sind wir weit davon entfernt, das Phänomen Schlaf in seiner Gesamtheit analysieren zu können. So gibt es bereits bei der Definition zwei sehr unterschiedliche Meinungen. BAUST (1971) betrachtet den Schlaf als eine "reversible, rhythmisch verlaufende Unterbrechung des Wachbewußtseins". Dagegen postuliert ASCHOFF (1971), daß Wach- und Schlafsystem als gleichberechtigte Partner in einer 24-Stunden-Periodik miteinander in Wechselwirkung stehen. Er versteht den Schlaf als aktive Leistung des Organismus auf Grund der Erkenntnis, daß die circadiane Periodik alle Eigenschaften einer Schwingung besitzt. Erst während der ontogenetischen Entwicklung bildet sich dieses für den erwachsenen Menschen typische Schlaf-Wachverhalten aus. (ASCHOFF 1971, BAUST 1971, HELLBRÜGGE 1965). Parallel dazu wird der rhythmische Wechsel der Schlaftiefe ausgeprägter, was schließlich zum spezifischen Schlafprofil des gesunden Erwachsenen führt. Dabei kommt es im Verlauf eines normalen, spontanen Nachtschlafes 4 bis 6 mal zum Wechsel zwischen Schlafstadien mit synchronisiertem und desynchronisiertem EEG mit kontinuierlicher Schlafverflachung zum Morgen hin.

DEMENT und KLEITMANN (1957) unterteilten die zyklischen Schlaf-tiefenschwankungen an Hand der verschiedenen EEG-Muster in vier Schlafstadien, für die jeweils charakteristische Phänomene typisch sind. Dabei fanden sie auch, daß im Leichtschlafstadium 1 das simultan registrierte Elektrookulogramm häufig Salven schneller Augenbewegungen mit einer Frequenz von 60 - 70 Ausschlägen pro Minute zeigt. Diese sogenann-

ten REM (rapid eye movement)-episoden - stets mit allgemeiner Muskelrelaxation verbunden - treten im Laufe einer Nacht durchschnittlich 5 - 6 mal mit einer mittleren Dauer von 20 & 25 Minuten auf (JOVANOVIĆ 1969). Sie sind verschiedenen Untersuchungen zufolge als das Korrelat von Träumen zu betrachten (BAUST 1965, DEMENT 1957, ROFFWARG 1962).

In den REM-Stadien ist zudem eine signifikante Zunahme der phasischen Herzfrequenzänderungen zu beobachten. Dabei findet man häufig schon 1 - 2 Sekunden vor Beginn der Salven von Augenbewegungen ein Ansteigen der Herzfrequenz. Während oder unmittelbar nach dem Ende der Augenbewegungen kommt es zu einem Frequenzabfall. Dabei ist das Minimum ca. 5 - 8 Sekunden nach Ende der Augenbewegungen lokalisiert, und nach weiteren 5 - 10 Sekunden hat die Herzfrequenz ihren Ausgangswert wieder erreicht.

Aber auch in den Schlafstadien mit synchronisierten EEG sind Fluktuationen der Herzfrequenz zu beobachten, jedoch mit wesentlich geringerer Variationsbreite. Insgesamt erfährt die Herzfrequenz während des Schlafes eine Abnahme mit einem Minimum in der sechsten Stunde des Nachtschlafes (BAUST 1971).

Besondere klinische Bedeutung kommt der lange Zeit vernachlässigten Forschung über die Biochemie des Schlafes zu. Während früher hauptsächlich periphere biochemische Veränderungen als auslösende Ursache für den Schlaf betrachtet wurden, werden jetzt vorwiegend zentrale Mechanismen diskutiert. Neurohormone oder Überträgersubstanzen, nämlich Serotonin, Noradrenalin, Monoaminoxidase und Acetylcholin sollen von spezifischen Strukturen des ZNS ausgehend primär aktiv das Schlafgeschehen steuern (MATUSSEK 1966).

Serotonin scheint vor allem für das Stadium 4, also für den Schlaf mit synchronem EEG verantwortlich zu sein.

Injektionen von 5-Hydroxy-Tryptophan, einer Vorstufe des Serotonins, führen zu einer Ausdehnung dieser Schlafphase (JOUVET 1969). Eine durch geeignete Maßnahmen ausgelöste Verringerung des cerebralen Serotonin ist proportional zur Intensität der Schlaflosigkeit. Noradrenalin steuert besonders den REM-Schlaf und die Schlafphasen mit desynchronisiertem EEG. Die REM-Phase läßt sich durch folgende Eingriffe in den Catecholaminstoffwechsel unterdrücken:

- a) Durch Hemmung der Biosynthese auf der Stufe der Tyrosin-Hydroxylase (WITZMANN ET AL. 1968, CROWLEY ET AL. 1968) mittels mehrerer Stoffe;
- b) Durch Substanzen wie α -Methyl-m-tyrosin und α -Methyl-DOPA (PLEYRETHON-DUZAN ET AL. 1968), die einen falschen, weniger wirksamen Transmitter bilden,
- c) Durch phenylalanin- und tyrosinfreie Diät (WILLIAMS ET AL. 1968), so daß im Körper kein Noradrenalin mehr gebildet werden kann.

An Ratten zeigte sich, daß im REM-Schlaf der Umsatz an cerebralem Noradrenalin gesteigert ist (PUJOL ET AL. 1968). Bei Gaben von Methyl-DOPA, einer Vorstufe des Noradrenalins, fanden BAEKLAND und LUNDWALL (1971) häufigere und längere REM-Phasen, vermehrt Stadium 1, vermindert Stadium 2 und 4. Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen läßt sich folgern, daß serotonerge und noradrenerge Mechanismen für bestimmte Schlafphasen und für einen normalen Tagesrhythmus von Bedeutung sind. Wesentlich unklarer ist bis jetzt die Rolle der cholinergen Mechanismen. Acetylcholin soll einerseits die tonischen Phänomene des REM-Schlafes beeinflussen (JOUVET 1969), andererseits vermag es auch in bestimmte Hirnareale appliziert direkt Schlaf auszulösen (HERNANDEZ-PEON 1965).

2.2. Das Morphinum

2.2.1. Kurze Kulturgeschichte des Opiums bzw. Morphiums:

Der Mohn und das Opium sind seit alters als Rausch- und Schlafdrogen in Gebrauch. Schon in einigen über 4.000 Jahre alten Pfahlbauten in der Schweiz fand man die Kapseln und Samen des Schlafmohns. Auch im klassischen Altertum war die Wirkung des Mohns bekannt: Morpheus, der Gott des Schlafes wurde bei den Griechen mit einer Mohnkapsel abgebildet; Homer erwähnt in der Ilias den Mohn an mehreren Stellen. Weitere Mitteilungen über die psychotropen Eigenschaften des Mohnsaftes finden sich bei Hesiod, Theophrast, Hippokrates, Plinius und Ovid. Wahrscheinlich haben die Araber das Opium schon im 6. und 7. Jahrhundert n. Chr. in Persien, Indien und China eingeführt. Es wurde zunächst vorwiegend zur Einschläferung und Schmerzbetäubung verwendet. Erst im 17. Jahrhundert kam das Opiumrauchen auf, und zwar scheint es von der Insel Formosa nach China eingeführt worden zu sein (RÖMPP, 1950). In den europäischen Arzneibüchern des Mittelalters spielt das Opium selber eine sehr untergeordnete Rolle, während Theriak, ein opiumhaltiges Gemisch verschiedenster Kräuter, als Allheilmittel gepriesen wurde.

Im Jahre 1803 gelang es Derosne, Sertürner und Seguin, aus Opium, dem eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns, kristallisierbare Stoffe zu gewinnen, die zum Teil aus Morphin bestanden. Die reine Morphinbase wurde 1806 von dem deutschen Apotheker Friedrich Sertürner dargestellt und auf Grund ihrer einschläfernden Wirkung als Morphinum bezeichnet. (GILG, SCHÜRHOFF, 1926).

2.2.2. Wirkungen des Morphiums:

Heute wissen wir, daß Morphinum mit einem Gewichts-

anteil von etwa 10 % das Hauptalkaloid des Opiums darstellt. Seine wichtigste Wirkung ist der analgetische Effekt, der durch Beeinflussung der sensiblen Hirnrinde und gewisser Zentren im Diencephalon zustande kommt. Der eigentliche Wirkungsmechanismus ist unbekannt (KUSCHINSKY,1970). Weitere Wirkungen des Morphins sind: eine starke hypnotische Komponente verbunden mit einer Verminderung der geistigen Aktivität, die Atemdepression, die Erregung des Brechzentrums und nicht zuletzt der euphorisierende Effekt. Dieser Wirkung ist die Verwendung von Morphinum als Rauschgift wohl in erster Linie **zuzuschreiben**. Morphinsüchtige sprechen auf die Frage nach ihren Empfindungen häufig vom "Flash", einer lustvollen Durchflutung des Körpers unmittelbar nach der Injektion in den Blutkreislauf (LÖSCH et al.1971).

2.2.3. Verhaltensstudien am Menschen nach Morphinumapplikation:

Verhaltensstudien am Menschen nach Morphineinnahme brachten sehr unterschiedliche Resultate. CHRISTENSEN(1831)beobachtete, daß Morphinum meistens einen sehr tiefen und traumlosen Schlaf über 4 - 7 Stunden induziert. Drei von dreißig Probanden jedoch berichteten von vermehrten und angenehmen Träumen. Als WOOD(1855)zehn Patienten Morphinum par-
enteral zuführte, folgten bei einigen sehr ruhe-
loser Schlaf, bei anderen lebhafte Träume. KIN(1933)beschrieb die Auswirkungen einer täglichen, in-
travenösen Morphinumgabe zur Schmerzbekämpfung. Er bemerkte ein Abflauen der hypnotischen Komponente am dritten Tag verbunden mit einer Zunahme der euphorischen Symptome. ANDREWS(1941),WIKLER(1954), LASAGNA(1955) und BELCHER(1951) berichteten entweder von einem Aufputsch oder Sedierungseffekt bei wachen Menschen.

Mehr Übereinstimmung herrscht in den Veröffentlichungen darüber, wie sich früher Süchtige von Normalpersonen in ihrer Reaktion auf Morphin unterscheiden. ANDREWS stellte für Normalpersonen folgende Reaktionen zusammen: "Schwindelgefühle auch bis zum Erbrechen, Mattigkeit und allgemeine Depression." WIKLER, der die Morphinwirkung auf früher Süchtige studierte, weist mit Nachdruck auf die Euphorie und den Aufputscheffekt hin, die immer auftraten. Diese Erkenntnisse bestätigen auch die Untersuchungen von LASAGNA und BEECHER. Unklar ist lediglich, ob das anderartige Reaktionsmuster früher Süchtiger eine Folge der zurückliegenden Rauschgiftzufuhr und damit eine erworbene Veränderung im ZNS darstellt, oder ob dieses Verhalten bereits vor der Drogeneinnahme bestand und somit entwicklungsbedingt ist. Untersuchungen von v. FELSINGER et al. (1955) lassen die zweite Möglichkeit als richtiger erscheinen.

2.2.4. EEG-Studien am Menschen nach Morphinzufuhr:

Bereits seit den dreißiger Jahren gibt es Untersuchungen mit Hilfe des EEG, die sich mit der Wirkung von Morphin auf das ZNS beschäftigen, deren Ergebnisse aber sehr unterschiedlich waren. So beobachtete BERGLER (1931), daß eine Mischung aus 1 mg Scopolamin und 20 mg Morphin bei einem manisch-depressiven Patienten Schlaf auslösten. Dabei fand er eine stark reduzierte Amplitude im EEG. In einer späteren Veröffentlichung (1937) über die Untersuchungen an einem Morphinsüchtigen stellte er fest, daß während des "Drogenkaters" die ~~α~~Wellen langsamer wurden, ohne daß sich die Amplitude änderte. GIBBS et al. (1937) fanden bei drei Patienten nach intravenöser Morphingabe die EEG-Amplitude im Wachzustand verringert. Er sah in seinen Aufzeichnungen auch Bündel von hochamplitudigen 10-Hz-Wellen. Bei

einem epileptischen Patienten unter Morphineinfluß fielen ihm abnormale Spikes auf, gewöhnlich nur im Schlaf-EEG. GIBBS und MALTBY(1943) stellten bei wiederholter Morphingabe anfänglich ein Anwachsen der Amplitude der 20-Hz-Wellen fest. Danach verschob sich dieser Amplitudenzuwachs zu den 10-Hz-Wellen, während die Amplitude der übrigen Wellen abnahm. Auch ANDREWS(1941, 1943) untersuchte verschiedene Aspekte der Morphinwirkung auf das EEG im Wachzustand. Er fand, daß Süchtige, die ausschließlich Morphin nahmen, eine unnormale große Menge von Alpha-Aktivität, eine geringe Abnahme in der Alpha-Frequenz und bei den Delta-Wellen zeigten. Früher Süchtige, deren letzte Drogeneinnahme mehr als ein Jahr zurücklag, tendierten entweder zu einer sehr schwach oder sehr stark ausgeprägten occipitalen Alpha-Aktivität. Auf Grund seiner Studien über die Wirkung einzelner Dosen bei früher Süchtigen und Normalpersonen im Wachzustand folgerte er: "Einzelne Dosen von Morphin erzeugen wenig Veränderungen im Elektroenzephalogramm". WIKLER(1954), der früher Süchtigen Morphin gab, fand kein EEG-Muster, das er in unmittelbare Beziehung zu einem spezifischen Wachverhalten oder einem subjektiven Zustand bringen konnte.

2.2.5. Polygraphische Schlafuntersuchungen am Menschen nach Heroin- und Morphingabe:

Weitgehend übereinstimmende Ergebnisse brachten Arbeiten, die sich mit der Wirkung von "harten Drogen" auf das Schlaf-EEG beschäftigten. Besonders erwähnenswert im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie erscheinen mir folgende zwei Veröffentlichungen: LEWIS et al.(1970) untersuchten an sich selber die Wirkung von Heroin mit Hilfe des Schlaf-EEG und des EOG. Sie fanden, daß subcutane Injektionen von 7,5 mg Heroin eine deutliche Verminderung des REM-

Schlafes bedingten. In den folgenden Erholungs-
nächten kam es kompensatorisch zu einem Über-
schließen des REM-Schlafanteils, besonders während
der ersten drei Stunden. Außerdem nahm unter He-
roineinfluß der prozentuale Anteil der Schlafsta-
dien 1 und 2 am Gesamtschlaf zu. Ebenso vermehrten
sich die Übergänge von anderen Schlafstadien in
Stadium 1 und das Wachstadium. Deutlich verzögert
war der Einschlafzeitpunkt.

KAY et al. (1969) beobachteten an zehn freiwilligen
Gefangenen, alle ehemalige Rauschgiftsüchtige, die
Wirkung von Morphin, das in Mengen von 7,5 mg, 15 mg
und 30 mg pro 70 kg Körpergewicht intramuskulär in-
jiziert wurde. Als Untersuchungsmethode wählten sie
die polygraphische Langzeituntersuchung über eine
Nacht hin. Folgende Funktionen wurden simultan re-
gistriert: das EEG, das EOG und submental das EMG.
Sehr deutlich zeigte sich eine dosisabhängige Ver-
minderung des REM-Schlafes bis zum völligen Ver-
schwinden bei 30 mg Morphin pro 70 kg Körperge-
wicht. Diese REM-Unterdrückung manifestierte sich
sowohl in einer Verminderung der Zahl der REM-Pha-
sen als auch in deren Verkürzung. Gleichzeitig ver-
längerte sich die Latenzzeit bis zum Einsetzen der
ersten REM-Phase und zwischen den einzelnen REM-Pha-
sen. Der Anteil der Wachphasen an der Gesamtschlaf-
zeit nahm dosisabhängig zu. Prozentual vermehrten
sich die Leichtschlafstadien 1 und 2 parallel zu
einer Verminderung der Tiefschlafstadien 3 und 4.

2.3. Die Morphinsucht

Die ständige Zufuhr von Giften kann zur pharmakolo-
gischen Gewöhnung führen. Der Organismus gewinnt da-
bei die Fähigkeit, immer größere Mengen eines Giftes
anscheinend reaktionslos zu vertragen. Die Ursachen
dieses Phänomens sind sehr verschieden. Bei den Mor-
phinisten vermuten manche Autoren, daß eine verstärk-

te Alkaloidzersetzung im Körper für die bessere Verträglichkeit verantwortlich ist, und zwar von solchen Mengen, die für Gesunde lebensbedrohend sind. Neben der Gewöhnung im pharmako-, toxikologischen Sinn entwickelt sich die psychische Gewöhnung, das überwältigende Verlangen, das Gift immer wieder einzunehmen (HLSSL, 1971).

Von Sucht, Toxikomanie oder Abhängigkeit spricht man, wenn die von der Weltgesundheitsorganisation festgelegten Kriterien erfüllt sind (KILLHOLZ und BATTEGA, 1964):

- a) ein überwältigendes geistiges Verlangen, das Toxon immer wieder einzunehmen - psychische Gewöhnung;
- b) eine Tendenz, die Dosen infolge zunehmender Toleranz zu steigern; - pharmakologische Gewöhnung;
- c) eine psychische Fixierung an das Mittel und meist auch eine körperliche Abhängigkeit von der Wirkung des Medikaments, die sich beim plötzlichen Absetzen durch Abstinenzsymptome manifestieren und zum "nicht mehr aufhören können" führen;
- d) schädliche Auswirkungen auf das Individuum selbst und seine soziale Umgebung.

Jedoch löst nicht jedes Rausch-, Schlaf- und Genußmittel die gleichen Suchterscheinungen aus. Es bestehen grundsätzliche Unterschiede in Umfang und Form der psychischen und physischen Gewöhnung und Abhängigkeit, im Auftreten oder Fehlen von Abstinenzsymptomen, sowie den schädlichen Auswirkungen auf das Individuum und dessen soziale Umgebung. EDDY, HALBACH, ISBELL und SEEVERS (1965) haben eine Einteilung gewählt, welche die Charakteristika verschiedener Gifttypen berücksichtigt. Sieben Abhängigkeitsvarianten wurden unterschieden, vom Morphintyp bis zum Halozinogentyp. Für den uns interessierenden gelten folgende Merkmale:

- a) starke psychische Abhängigkeit, unwiderstehlicher Drang, mit allen Mitteln die Droge zu beschaffen, um in den erwünschten Genuß zu gelangen oder um aufzutre-

- tende unangenehme Zustände zu beseitigen;
- b) physische Abhängigkeit, welche meist zur Dosissteigerung zwingt oder auf eine Substanz mit analogen Eigenschaften ausweichen läßt: Anwendung eines Anta~~x~~gonisten führt zu charakteristischen, wohl definierten und zeitlich begrenzten Abstinenzsyndromen;
- c) Tendenz, die Dosis zu erhöhen um den Effekt der Initialdosis zu erreichen mit Verträglichkeitserhöhung dieser Mengen.

3. Methodik

3.1. Untersuchungsgut

Wie schon erwähnt war es unsere Absicht, jugendliche Rauschgiftsüchtige aus der Münchner Drogenszene zu untersuchen und etwaige Veränderungen der Gehirnfunktionen mit Hilfe der Polygraphie zu erkennen. Wir gingen also am späten Abend zu einem bekannten Münchner Lokal, das damals Treffpunkt hauptsächlich jugendlicher Drogensüchtiger war. Die Kontaktaufnahme gestaltete sich zunächst ziemlich schwierig, da man sofort als Fremder erkannt und deswegen mißtrauisch beobachtet wurde. Die Jugendlichen waren gegen Unbekannte sehr reserviert, denn da das Lokal der Kriminalpolizei auch als Drogenumschlagplatz bekannt war, wurde es häufig von Kriminalbeamten besucht. Deshalb mußten wir die Jugendlichen zuerst überzeugen, daß wir keinerlei Beziehungen zur Polizei hatten und unser Interesse an ihnen rein wissenschaftlicher Art war. Nach anfänglichen Schwierigkeiten gelang es uns schließlich, das Mißtrauen abzubauen und die ersten Freiwilligen für unser Vorhaben zu gewinnen. Nachdem die ersten Ableitungen gemacht worden waren, hatten sich unsere für die süchtigen Jugendlichen harmlosen Absichten bald herumgesprochen, und es war nicht mehr so schwierig, weitere Probanden zu gewinnen. Nach mehreren Gesprächen mit den Jugendlichen zeigte es sich, daß man die Drogensüchtigen in zwei Hauptgruppen unterteilen kann: Erstens die Gruppe derjenigen, die bevorzugt Haschisch und LSD verwenden und praktisch nie zu "harten Drogen" greifen, zweitens die Gruppe der "fixer", die sich fast ausschließlich "harte Drogen" wie Opium, Heroin, Morphinum und ähnliche Mittel intravenös applizieren.

Die Untersuchungen an

Probanden aus der letzt genannten Gruppe wurden zum Gegenstand der vorliegenden Arbeit gewählt.

Es gelang uns, vier jugendliche "Fixer" im Alter zwischen 17 und 21 Jahren für unsere Studie zu gewinnen, die zum Zeitpunkt der Ableitung alle als "Stoff" Morphin-Base aus derselben illegalen Quelle verwendeten. Diese Gruppe wurde durch zwei weitere Morphinisten ergänzt, durch einen 17-jährigen, der seit zwei Tagen einen Entzugsversuch unternahm, und einen 23-jährigen, der sich für eine spezielle Untersuchung anbot. Alle Probanden waren gemäß der genannten Definition der Weltgesundheitsorganisation als Süchtige anzusehen. Nach eigenen Angaben war bei allen die Gewöhnung an das Morphinium durch regelmäßige Zufuhr soweit fortgeschritten, daß sie bereits nach 15 bis 20 Stunden Abstinenz unter starken physischen (Bauchkrämpfe, Erbrechen, Durchfall, Gliederschmerzen, Kälteschauer, Schweißausbrüche) und psychischen (Angst, Depression) Entzugssymptomen zu leiden hatten. Da es nicht möglich war, die oft mißtrauischen und unzuverlässigen Jugendlichen für mehrere polygraphische Untersuchungen zu gewinnen, verzichteten wir auf die sonst üblichen Adaptationsnächte. Um unsere bei den "Fixern" gefundene Ergebnisse zu objektivieren, leiteten wir unter denselben Bedingungen vier männliche Jugendliche der nämlichen Altersklasse ab, die uns als Kontrollgruppe dienten. Für diese Probanden galten folgende Bedingungen: keine Einnahme von irgendwelchem Rauschgift zum Zeitpunkt der Ableitung oder früher, keine Hinweise auf angeborene, traumatische, durch Infektion, Hirndruck oder Atrophie bedingte Beeinträchtigung der Hirnfunktion. Auch bei den Kontrollpersonen war der Ableitung keine Adaptationsnacht vorausgegangen, so daß für jeden Probanden nur die Registrierung der ersten und einzigen Nacht vorgelegt werden kann.

3.2. Kasuistik

Vor jeder Ableitung versuchten wir, eine möglichst genaue Anamnese des Probanden zusammenzustellen. Dabei legten wir auf folgende Punkte besonderes Augenmerk: Zunächst kam es uns darauf an, eine Gehirnschädigung durch Vererbung, Geburtstraumen, Enzephalitiden oder Unfälle auszuschließen. Dann eruierten wir die physische und psychische Entwicklung und die sozialen Verhältnisse. Zuletzt erstellten wir die spezielle Drogenanamnese. Natürlich können die Angaben über Geburt und Krankheiten im frühen Kindesalter keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da das Wissen der Probanden darüber aus zweiter Hand (Eltern, Erzieher und andere) stammt. Bei den eigenen Untersuchungen konzentrierten wir uns auf die Reflextestung, ohne jedoch die üblichen palpatorischen und auskultatorischen Untersuchungen zu vernachlässigen. Aus den teils weitschweifigen Anamnesen ließen sich die folgenden, auf das Wesentliche beschränkten Befunde zusammenstellen:

1. Proband: Mike, männlich, 17 1/2 Jahre

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Die Geburt ist normal und komplikationslos verlaufen. Als Kind litt er an Masern, Mumps, Windpocken und Gelbsucht. Nach Angaben seiner Mutter sei er als Kleinkind häufig zyanotisch geworden, weswegen er mehrmals in Kliniken war. Der damals diagnostizierte Herzfehler war später nicht mehr feststellbar, und seine körperliche Leistungsfähigkeit in der Schule war altersentsprechend.

Mikes Vater ist Vertreter, und auch seine Mutter ist berufstätig. Mike wuchs zusammen mit seiner älteren Stiefschwester in sehr beengten räumlichen Verhältnissen auf. Die Atmosphäre daheim war hektisch und ungemütlich. Das Verhältnis zu seinem Vater war schon immer sehr gespannt, da dieser sehr autoritär ist. Häufig gab es Streit wegen der langen Haare und schlechter schulischer Leistungen. Die Mutter und die Stiefschwester waren und sind seine einzig wirklichen Bezugspersonen. Mit 13 Jahren hatte er den ersten Kontakt mit Rauschgift, als er auf einer Party einige Züge aus einer Haschpfeife rauchte. Dies erweckte bei ihm optische und akustische Halluzinationen und er fühlte sich sehr glücklich. Von da an rauchte er einige Monate lang jeden Tag einige Gramm Haschisch.

Ein Freund überredete ihn, auch LSD zu nehmen. Mit 15 Jahren begann er, sich die sogenannten "harten Drogen" intravenös zu injizieren. Er spritzte sich alle "geeigneten" Mittel von Heroin bis Hustensaft. Zugleich trieb er starken Tablettenabusus mit Aufputzmitteln wie Captagon und Ritalin. In den letzten Wochen injizierte er sich täglich zwei- bis dreimal 0,8 ml Morphin-Base. Zwei Tage vor der Ableitung begann er seinen siebten Entzugsversuch. Zur Überbrückung der Entzugsserscheinungen nahm er vormittags und nachmittags jeweils drei Tabletten Miramel.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe: 1,80 m; Gewicht: 52 kg;

starke Abwehrspannung der Bauchdecken, Leber zwei QF vergrößert und druckschmerzhaft;

Reflexe an den Extremitäten beiderseits etwas abgeschwächt, keine pathologischen Reflexe; grobschlägiger Ruhetremor.

2. Proband: Thomas, 17 Jahre, männlich

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Von seiner Geburt ist ihm nichts außergewöhnliches bekannt. Als Kleinkind erkrankte er an Röteln und Mumps und mußte apendektomiert werden.

Die psychomotorische Entwicklung war etwas verzögert, so daß er erst mit sieben Jahren in die Volksschule aufgenommen werden konnte. Sein Vater ist Vertreter, die Mutter Spediteurin. Die Ehe war unglücklich und häufig gab es Streit und Prügeleien zu Hause. Thomas ist das einzige Kind, auch er war unerwünscht. Trotzdem entwickelte er in der frühen Kindheit eine sehr starke Mutterbindung. Als er aber nach der Scheidung der Eltern seiner Mutter zugesprochen wurde, schickte sie ihn in ein Internat. Das zerstörte in ihm auch diese Bindung.

Im Internat hatte er mit 12 1/2 Jahren den ersten Kontakt mit Rauschgift, als er mit einigen Mitschülern Haschischzigaretten rauchte. Aus diesen Grund und wegen schlechter Leistungen mußte er das Gymnasium verlassen und kam in die Mittelschule. Dort fing er an, auch Mescaline und Psilocybin zu nehmen. Aus denselben Gründen wie am Gymnasium mußte er dann auch von der Realschule gehen. Daraufhin bezog er in der Nähe seines Vaters ein Privatzimmer und besuchte wieder die Volksschule. Damals, mit 15 1/2 Jahren, stieg er dann auf harte Drogen um. Er injizierte sich alles, was er bekommen konnte, hauptsächlich Morphinderivate. Drei Zwangsentziehungen, zwei in Haar und eine in Stadelheim blieben erfolglos. In der letzten Zeit steigerte er den Rauschmittelverbrauch auf täglich sechs Injektionen Morphin-Base mit je 0,7 ml. Diese Menge spritzte er sich auch am Tag vor der Ableitung. Andere Medikamente nahm er nicht zu sich.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe 1,81 m, Gewicht 69 kg

Abwehrspannung der Bauchdecken, Leber druckschmerzhaft, nicht vergrößert;

Reflexe an den Extremitäten beidseits lebhaft, seitengleich, keine pathologischen Reflexe.

3. Proband: Bernd, 21 Jahre, männlich

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Seine Geburt scheint komplikationslos verlaufen zu sein. Auf Kinderkrankheiten befragt kann er sich nur an Masern und Röteln erinnern.

Sein Vater ist Polizist, seine Mutter betreut den Haushalt. Bernd hat noch drei Geschwister, zwei Schwestern und einen Bruder, die alle älter sind als er. Seine Beziehungen zu ihnen sind schlecht, und er ist froh, wenn er sie nicht sieht. Das Verhältnis zu seinem Vater ist äußerst gespannt. Bernd bezeichnet ihn als stur und als einen Menschen, mit dem man nicht reden kann. Allein zu seiner Mutter hat er Vertrauen, denn "sie kann einem zuhören".

Mit 17 1/2 Jahren, gegen Ende seiner dreijährigen Maschinen-schlosserlehre, begann er, LSD zu nehmen. Er kam dann zur Bundeswehr, wo er anfang, auch Hasch zu rauchen. Bald jedoch wurde er aus unklarer Ursache entlassen. Daraufhin verbot ihm sein Vater, nach Hause zu kommen. Nachdem er zwei Jahre LSD genommen und mehrere ~~Horrorerlebnisse~~ erlebt hatte, überredete ihn in Amsterdam ein Freund zum Gebrauch harter Drogen. Bernd wollte es nur versuchen und nach 20 Spritzen wieder aufhören. Doch die eintretenden Entzugsserscheinungen zwangen ihn weiterzumachen. Auch spätere freiwillige und erzwungene Entziehungsversuche blieben ohne Erfolg. In den letzten Wochen injizierte er sich täglich drei bis vier Spritzen Morphin-Base von je 0,7 ml. Diese Menge verabreichte er sich auch am Tag vor der Ableitung. Medikamente irgendwelcher Art nahm er nicht zu sich.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe 1,80 m.; Gewicht 72 kg

Leber zwei QF unter dem Rippenbogen vergrößert, druckschmerzhaft;

Ausschlag unklarer Genese am ganzen Körper, besonders stark an den Extremitäten;

Reflexe ohne Befund.

4. Proband: Speed, 18 Jahre, männlich

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Die Geburt verlief ohne Schwierigkeiten. Als Kleinkind erkrankte er an Masern und Windpocken. Mit 2 1/2 Jahren mußte er sich aus ihm nicht bekannten Gründen einer Augenoperation unterziehen.

Als Speed zwei Jahre alt war, kam sein Vater, ein Angestellter, ins Krankenhaus, wo er 1 1/2 Jahre lag. Die Mutter ging ihren Beruf als Arzthelferin nach, und der Junge kam zu Pflegeeltern. Dort gefiel es ihm sehr gut, weil seine Pflegemutter mehr Zeit für ihn hatte als seine eigene Mutter. Nachdem sein Vater aus dem Krankenhaus entlassen worden war, hatten seine Eltern Schwierigkeiten, eine entsprechende Wohnung zu finden. So blieb Speed bis zum fünften Lebensjahr bei den Pflegeeltern. Auch später wohnte er zeitweise bei ihnen und zeitweise bei seinen Eltern. Dadurch wußte er nie genau, wo sein Zuhause war. Als Speed 13 Jahre alt war, begannen die immer häufiger werdenden Auseinandersetzungen mit seinem Vater. Als dieser, der selbst Alkoholiker ist, im Sommer 1971 bemerkte, daß sein Sohn Rauschgift nimmt, verwies er ihn aus dem Hause. Seit diesem Zeitpunkt hat Speed keinen Kontakt mehr mit Zuhause.

In der achten Volksschulklasse fing er aus Neugierde an, Haschisch zu rauchen. Bald danach probierte er auch LSD aus. Dabei blieb er, bis ihm einige Horrortrips den Gefallen daran verdarben.

Mit 17 Jahren ging er zu Opium über, das er zuerst rauchte, bald aber intravenös injizierte. Zeitweise trieb er noch zusätzlich Tablettenabusus mit Dolo Adamon und ähnlichen Mitteln. In jüngster Zeit spritzte er nur noch Morphin-Basis, 2 bis 3 Injektionen täglich. Am Tag vor der Ableitung injizierte er sich vormittags und abends jeweils 0,7 ml davon.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe 1,85 m; Gewicht 70,5 kg

Leber und Milz druckschmerzhaft, wegen starker Abwehrspannung jedoch nicht palpabel;

Reflexe ohne Befund.

5. Proband: Klaus, 16 1/2 Jahre, männlich

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Seine Geburt war komplikationslos. Als Kind erkrankte er an Windpocken, Masern und Röteln.

Klaus hat noch drei Stiefbrüder, die jedoch wesentlich älter sind als er. Sein Vater starb, als der Junge vier Jahre alt war. Seitdem lebt er allein mit seiner Mutter zusammen. Sie ist nicht berufstätig, da durch eine gute Pension des Vaters die finanzielle Situation gesichert ist. Klaus glaubt, seine Mutter sei zu alt und könne ihn deshalb nicht verstehen. Von seinem Drogengebrauch weiß sie, doch sie unternimmt ~~nichts da-ge-~~ gegen, da sie resigniert hat.

Aus Neugierde rauchte Klaus mit vierzehn Jahren, als er auf dem Gymnasium war, zum erstenmal Haschisch, da dies viele seiner Mitschüler auch taten. Kurz danach fing er an, Halluzinogene zu nehmen. Als dies in der Schule bekannt wurde, mußte er das Gymnasium verlassen. Er besuchte dann die Realschule, wurde jedoch aus demselben Grunde nach einem halben Jahr wieder entlassen und begann eine Lehre als Verkäufer. Schon während seiner Realschulzeit konnte er den Halluzinogenen nichts mehr abgewinnen, so daß er zu harten Drogen griff. Zuerst injizierte er sich Opium, später auch Heroin, jetzt hauptsächlich Morphinderivate. Meist jedoch nimmt er nur eine Spritze nach Feierabend, da er untertags noch arbeitet, was ihm allerdings sehr schwer fällt. Vor der Ableitung injizierte er sich gegen 20.00 Uhr 0,6 ml Morphin-Base. Ansonsten nimmt er keine Medikamente zu sich.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe 1,78 m; Gewicht 53 kg;

Leber und Milz druckschmerzhaft, wegen starker Abwehrspannung jedoch nicht tastbar;

stark reduzierter Ernährungszustand;

Reflexe an den oberen und unteren Extremitäten lebhaft, seitengleich;

Psyche: scheint ein starkes Geltungsbedürfnis zu haben, was auch ein Grund für seinen Drogengebrauch sein dürfte.

6. Proband: Peter, 23 Jahre, männlich

Vorgeschichte nach Angaben des Probanden:

Von seiner Geburt weiß er nichts Außergewöhnliches. Als Kleinkind erkrankte er an Masern und Keuchhusten. Mit 19 Jahren hatte er einen Autounfall, bei dem er eine schwere Gehirnerschütterung erlitt und 1 - 2 Stunden bewußtlos war.

Peters Mutter ist unverheiratet, von Beruf Sekretärin, sein Vater ist amerikanischer Soldat. Peter wohnte zwar bei seiner Mutter, verbrachte jedoch die meiste Zeit seiner Kindheit im Heim, Kindergarten und Hort. Häufig hatte er Schwierigkeiten mit seinen Erziehern. Auch mit den anderen Kindern vertrug er sich schlecht. "Ein lediges Kind zu sein, ist immer ein Nachteil". Seine Mutter mag er sehr gerne, er verstand sich immer gut mit ihr.

Mit 19 Jahren rauchte er bei Freunden zum erstenmal haschisch. Dann versuchte er auch hallozinogene, die er 1/2 Jahr sehr häufig einnahm. Dazwischen injizierte er sich auch schon manchmal Rohopium, das ihm eine Freundin besorgte. Es erfolgte zwangsläufig bald eine regelmäßige Einnahme harter Drogen. Dabei steigerte er den Bedarf auf 6 bis 8 Spritzen täglich. Im Frühjahr 1971 kam es zu einem Zwangsentzug, als er einen Monat in Stadelheim und vier Monate in der Nervenklinik in Göttingen verbrachte. Nach seiner Entlassung im Mai fing er jedoch wieder an zu spritzen. Auch ein zweiter, freiwilliger Entzugsversuch blieb erfolglos. In der letzten Zeit injizierte er sich fast täglich viermal 0,7 ml. Am Tag vor der Ableitung spritzte er nur einmal gegen 14.30 Uhr 0,7 ml Morphin-Base. Eine weitere Injektion gab er sich während der Nacht, als er gegen 3.00 Uhr erwachte.

Eigener Untersuchungsbefund:

Größe 1,68 m; Gewicht 59 kg;

Leber und Milz und epigastrischer Winkel druckschmerzhaft, starke Abwehrspannung, keine Palpation möglich;

Reflexe ohne Befund.

Nachträglich ist noch einmal zu bemerken, daß Mike und Peter als Sonderfälle zu betrachten sind. Mike war im Entzug und kann deshalb nicht mehr zu den aktiven Drogenabhängigen gerechnet werden. Peter unterbrach den Spontanschlaf um sich Morphinum zu injizieren und muß deshalb als Spezialfall gelten. Die anderen vier Probanden stellen eine ziemlich homogene Gruppe dar. Für unsere Arbeit relevante Unterschiede finden sich nur in der Menge der zugeführten Morphinbase.

3.3. Meßtechnik

Als Untersuchungsmethode wählten wir aus den bereits dargelegten Gründen die polygraphische Langzeituntersuchung. Dabei wurden folgende Körperfunktionen registriert:

- a) Bioelektrische Hirntätigkeit (EEG)
- b) Optomotorik (EOG)
- c) Motilität (EMG)
- d) Herzaktion (EKG)

Als Richtlinien dienten uns die Vorschläge der "Association of the Psychophysiological Study of Sleep (APSS)" von 1968 zur Standardisierung der Registriertechniken und Auswertungskriterien (1968).

Die Ableitungen erstreckten sich ohne Unterbrechung über die gesamte Dauer des natürlichen Nachtschlafes. Sämtliche Registrierungen erfolgten in einem schallisolierten und vollklimatisierten Raum. Das Bett befand sich innerhalb eines Faradeyschen Käfigs, um Störfrequenzen jeglicher Art auszuschließen. An den in Abbildung I dargestellten und im weiteren noch näher beschriebenen Stellen des Schädels und Brustkorbs wurden auf die mit Aceton entfettete Haut Silberelektroden mit Hilfe von Kollodium getränkten Gazestreifen geklebt. Um den Leitungswiderstand an dieser Stelle herabzusetzen, spritzten wir zwischen Haut und Elektrode

eine Paste mit großer elektrischer Leitfähigkeit. Über eine Brause wurden die Elektroden mit den Aufzeichnungsgeräten verbunden. Die Registrierung erfolgte mit einem 16-Kanal-Tintenschreiber der Firma "Elther" und simultan mit einem 7-Kanal-"Ampex"-Magnetband zur späteren Computeranalyse. Zusätzlich wurden eigene Wahrnehmungen schriftlich fixiert.

Ableitbedingungen:

EEG: Unipolar, frontal, parietal und occipital, paramedian gegen eine Referenzelektrode am kontralateralen Mastoid;

EOG: Unipolar, bei einem Auge etwa 1 cm oberhalb und lateral des äußeren Augenwinkels, beim anderen Auge etwa 1 cm unterhalb und lateral des äußeren Augenwinkels gegen das Mastoid;

EMG: Bipolar, etwa 3 cm horizontal voneinander entfernt, submental;

EKG: Unipolar, Herzspitze (5. ICR links in der MCL) gegen das Mastoid;

Zeitkonstante (untere Grenzfrequenz) am EEG-Verstärker: 1

Frequenzblende (obere Grenzfrequenz): 30-Hz

Elektrodenwiderstand: kleiner als 10 kOhm

Kalibration: 50 mV entsprechen 2,5 mm Schreiber-ausschlag

Papierschub: 15 mm/sec.

3.4. Auswertung der Schlafregistrierung

Das umfangreiche Datenmaterial wurde visuell ausgewertet, wobei auch hier als Grundlage die von RECHTSCHAFFEN und KALES (40) verfaßte Anleitung zur Standardisierung der Ableit- und Auswertbedingungen diente.

3.4.1. Schlafstadien:

Anhand der Mehrfachableitungen der genannten Kör-

perfunktionen wurde in 5-Minuten-Intervallen das jeweilige Schlafstadium nach folgenden Kriterien bestimmt:

Stadium W: Es repräsentiert den entspannten Wachzustand. Es ist charakterisiert durch ein EEG, das Alpha-Aktivität und/oder niederamplitudige Wellen gemischter Frequenz aufweist. In Verbindung damit tritt häufig ein stark tonisches EMG und schnelle Augenbewegungen oder Augenzwinkern im EOG auf.

Stadium 1: Das 1. Schlafstadium bringt im EEG einen deutlich sichtbaren Zerfall der Alpha-Aktivität und überwiegend niederamplitudige Wellen von unterschiedlicher Frequenz. K-Komplexe oder Schlafspindeln fehlen völlig. Charakteristisch ist das Auftreten von langsamen Augenbewegungen (slow eye movements - SEM) besonders im Anfang des Stadiums mit einer Schwingdauer von einigen Sekunden, schnelle Augenbewegungen (rapid eye movements - REM) sind nicht vorhanden. Das EMG zeigt tonische Ausschläge die meist durchschnittlich etwas geringer sind als im Stadium W. Stadium 1 erscheint meistens beim Übergang vom Wachzustand in andere Schlafstadien oder als Folge von Bewegungen des ganzen Körpers während des Schlafes.

Stadium 2: Dieses Stadium ist definiert durch das Auftreten von Schlafspindeln und/oder K-Komplexen und das Fehlen hochamplitudiger, langsamer Wellen. Eine Schlafspindel (Beta-Spindel) wird nur als solche gewertet bei einer Min-

destdauer von einer halben Sekunde, während der 6 oder 7 deutlich unterscheidbare Wellen gezählt werden können.

K-Komplexe sind definitionsgemäß EEG-Wellen mit einem gut ausgeprägten, steilen, negativen Ausschlag, dem unmittelbar eine positive Komponente folgt.

Die Gesamtdauer eines K-Komplexes sollte 0,5 sec. überschreiten.

K-Komplexe können spontan auftreten oder als Antwort auf einen akustischen Reiz; ihr Maximum findet sich über der vertikalen Region.

Stadium 3: Es ist definiert durch ein EEG, in dem 20 bis 50 % der Zeit von 2/sec. oder langsameren Wellen eingenommen werden, die eine Amplitude von mindestens 75 μ V haben (Delta-Wellen). Dabei muß man sorgfältig zwischen spontanen K-Komplexen und Delta-Wellen unterscheiden: Schlafspindeln können im Stadium 3 vorhanden sein, müssen es aber nicht.

Stadium 4: Das EEG dieses Stadiums wird in mehr als 50 % dieser Zeit von Delta-Wellen beherrscht. In den meisten Fällen treten ausschließlich (100 %) diese hochamplitudigen, langsamen Wellen auf. Intervalle mit Wellen schnellerer Frequenz und niederer Amplitude dauern selten länger als einige Sekunden. Beta-Spindeln können auch in diesem Stadium noch auftreten.

Aus der zeitlichen Aufeinanderfolge der Stadien w bis 4 ergaben sich die Schlafprofile der einzelnen Probanden (Abb. II bis VII, XIV und XVI).

3.4.2. REM-Phasen:

Die REM-Phase ist definiert durch das gemeinsame Auftreten von relativ niederamplitudigen Wellen gemischter Frequenz im EEG und episoden schneller Augenbewegungen im EOG. Das EEG-Muster gleicht dem für das Schlafstadium 1 beschriebenen weitgehend. Die Alpha-Aktivität im REM-Schlaf überwiegt gegenüber dem Schlafstadium 1, die Frequenz ist gewöhnlich etwas langsamer als im Wachstadium, Schlafspindeln und K-Komplexe fehlen völlig. Im EMG dürfen die tonischen Ausschläge während der REM-Phase nicht größer sein als im vorangegangenen Stadium.

Die REM-Phasen wurden nicht gesondert auf der Koordinate markiert, sondern treten in den Schlafprofilen als schwarze Balken über dem Stadium 1 in Erscheinung (Abb. II bis VII, XIV und XVI).

3.4.3. "REM-Dichte" und "SEM-Dichte":

Um Veränderungen der raschen Augenbewegungen quantitativ besser erfassen zu können, bestimmten wir zusätzlich die "REM-Dichte". Zu diesem Zweck wurde die Registrierung einer Nacht in Testintervalle von je 5 Minuten (entsprechend 300 Sekunden) unterteilt. Für jedes dieser Testintervalle konnte dann jener Anteil in Sekunden ausgezählt werden, der von raschen Augenbewegungen begleitet war.

In den Abbildungen VIII und IX findet man solche Sekundenanteile der REM-Aktivität über den jeweiligen Testintervallen als schwarze Säulen aufgetragen. Höhe und Verteilung dieser Säulen spiegeln Ausmaß und zeitliche Schwankungen der "REM-Dichte" wieder. In analoger Weise wurde mit den langsamen Augenbewegungen verfahren, um einen Eindruck über die "SEM-Dichte" zu erhalten (Abb. X und XI).

3.4.4. Beta-Spindel-Aktivität:

Bereits eine erste Durchsicht der EEG-Aufzeichnungen hatte bei einigen "Fixern" Veränderungen der β -Spindel-Aktivität erkennen lassen. Um diese Beobachtungen zu quantifizieren, wurden in Abständen von 5 Minuten Testintervalle mit einer Breite von 1 Minute festgelegt und die Anzahl der darin enthaltenen β -Spindeln des Vertex-EEG's gezählt. Dabei war zwischen kurzen (Minstdauer 1/2 Sekunde) und längeren Schlafspindeln sowie zwischen Graden ihrer Ausprägung nicht unterschieden worden, sofern sie sich nur unbestreitbar von der Hintergrundaktivität als Wellengruppe abgehoben hatten. Die zeitliche Verteilung jener Spindeldichte wurde durch gebirgsartige Kurvenzüge zum Ausdruck gebracht, welche in den Abbildungen II bis VII, XIV und XVI jedem Schlafprofil beigelegt sind.

3.4.5. EMG-Aktivität:

Die Aufzeichnung der EMG-Aktivitäten wurde hauptsächlich zur Festlegung und Unterscheidung von REM-Episoden und Stadium W herangezogen. Es lassen sich nämlich lediglich Veränderungen in der EMG-Ausprägung im Laufe einer bestimmten Registrierung festlegen, ohne daß es möglich ist, vergleichende quantitative Aussagen etwa über Dichte, Frequenz oder Größe der Ausschläge zu machen. Denn bei der EMG-Registrierung haben verschiedene kritische Faktoren wie genaue Lage, Befestigung und Halt der Elektroden einen bedeutenden Einfluß auf das Ergebnis. Deshalb unterblieb eine spezielle Auswertung der EMG-Aktivität, wie sie bei den anderen abgeleiteten Körperfunktionen angewandt wurde.

3.4.6. EKG-Aktivität:

Die unipolare EKG-Ableitung von der Herzspitze diente der Registrierung der Herzfrequenz. Bei jeder Aufzeichnung wurden alle 5 Minuten in einem Testintervall von 1 Minute Dauer die Herzschläge gezählt. Diese Pulsfrequenzen wurden synchron unter den Schlafstadienprofilen markiert, woraus sich die in den Abbildungen II bis VII, XIV und XVI dargestellten Frequenzkurven ergaben.

Um eine Aussage über die Variabilität der Herzfrequenz der verschiedenen Probanden machen zu können, wurde jeweils innerhalb einer Stunde Schlafableitung die Differenz zwischen der größten und kleinsten Frequenz festgehalten. Aus den einzelnen Werten für die stündliche Variationsbreite wurde dann die durchschnittliche Variationsbreite für die ganze Nacht von jedem Probanden ermittelt (Abb. XVII und XVIII).

4. Ergebnisse der polygraphischen Schlafuntersuchungen

4.1. Augenbewegungen

4.1.1. REM-Tätigkeit:

Deutlich ließ sich bei den "Fixern" ein Alternieren zwischen sämtlichen Dementstadien des Schlafes erkennen. Doch machten sich besonders mit zunehmender Intoxikation Störungen der, von raschen Augenbewegungen begleiteten Schlafabschnitte bemerkbar. So vermochte z.B. der Proband Be., dessen täglicher Morphinverbrauch vier Injektionen betrug, niemals eine REM-Phase zu durchschlafen, sondern schloß an jeden Abschnitt ruhigen Schlafes mit synchronem EEG eine Wachperiode an (Abb. VI). Proband Th., der an eine tägliche Morphindosis von sechs Injektionen gewöhnt war, ließ merkliche Verkürzungen der REM-Phasen beobachten (Abb. VII). Die durchschnittliche Dauer der REM-Phasen betrug bei ihm 8,3 Minuten, während die Kontrollgruppe mit 16,6 Minuten genau die doppelte Zeit aufwies, wobei die Anzahl der REM-Phasen nicht vermindert war. Noch deutlicher läßt sich diese Reduktion aufzeigen, wenn man die zeitliche Summe der einzelnen REM-Phasen im Verhältnis zur Gesamtschlafzeit betrachtet. Erreichte bei der Kontrollgruppe das REM-Schlafvolumen im Durchschnitt einen Wert von 21,6 % der Gesamtschlafzeit, so war sie bei Proband Th. auf 8,7 % abgesunken. Auch bei den Addikten Kl. und Sp. liegt der Anteil des REM-Schlafes mit 18,3 bzw. 18,4 % unter dem Durchschnitt der Kontrollgruppe, jedoch innerhalb der Streubreite. Die Tendenz einer Reduktion des REM-Schlafes mit zunehmender Morphinintoxikation zeichnete sich auch bei der Untersu-

chung der "REM-Dichte" ab, durch welche die raschen Augenbewegungen quantitativ erfaßt werden können, ab. Dabei ist eine dosisabhängige Reduktion bei den Maxima der "REM-Dichte" zu beobachten: Während bei der Kontrollgruppe die Maxima durchschnittlich bei 215 Sekunden REM pro 5 Minuten Testintervall liegen (Abb. VIII), erreichte Proband Kl. (1 Morphin-Injektion täglich) eine maximale Dichte von 200 Sekunden REM; bei Proband Sp. (2 Morphin-Injektionen täglich) ist dieses Maximum auf 150 Sekunden REM abgesunken, und Proband Th. (6 Morphin-Injektionen täglich) produzierte maximal 80 Sekunden REM im Testintervall (Abb. IX).

Deutlich vorverlegt ist bei allen "Fixern", bei denen REM vorhanden waren, der Beginn der ersten REM-Periode. Dauerte es bei der Kontrollgruppe durchschnittlich 126 Minuten vom Zeitpunkt des Einschlafens an, bis die ersten schnellen Augenbewegungen registriert wurden, so erschienen diese bei Proband Kl. nach 80 Minuten, bei Proband Sp. nach 75 Minuten und bei Proband Th. ebenfalls schon nach 80 Minuten.

4.1.2. SEM-Tätigkeit:

Die Untersuchung der langsamen Augenbewegungen zeigte kaum gruppenspezifische Varianten. Bei den "Fixern" waren 38,5 % des Schlafs von SEM begleitet, während dies bei den Kontrollpersonen für 43,5 % der Gesamtschlafzeit der Fall war. Dieser Unterschied kann jedoch nicht als signifikant bezeichnet werden, da die individuelle Streubreite bei beiden Gruppen sehr groß war.

Die Maxima der "SEM-Dichte" lagen bei Kontrollpersonen und Süchtigen im Durchschnitt auf

demselben Niveau (Abb. X und XI). Ein Hinweis auf eine morphinbedingte Reduktion auch der langsamen Augenbewegungen könnte dagegen darin gesehen werden, daß Proband Th., der das geringste REM-Schlaf-Volumen aufwies, auch in Beziehung auf den von SIM begleiteten Schlaf mit 21,8 % den geringsten Anteil aller untersuchten Individuen hatte.

4.2. Beta-Spindel-Aktivität

4.2.1. Absolute Beta-Spindel-Dichte:

Die absolute Beta-Spindel-Dichte gibt an, wieviele Beta-Spindeln in dem jeweiligen Testintervall von 1 Minute gezählt wurden.

Eine sehr ausgeprägte Veränderung ließ sich bei allen "Fixern" an der Dichteverteilung der Beta-Spindeln ablesen. Bei den Probanden der Kontrollgruppe erreichten die Gipfelwerte der absoluten Beta-Spindel-Dichte 9 bis 11 Spindeln pro Minute Testintervall mehrmals im Laufe einer Ableitung. Bei den Addikten mit ein bzw. zwei Morphininjektionen dagegen war die maximale Spindel-Dichte bereits auf die Hälfte, nämlich 5 Spindeln pro Minute, abgesunken. Proband Be. mit vier Injektionen zeigte in der gesamten Aufzeichnung lediglich noch eine wellenformation, die der Definition der Beta-Spindeln entsprach. Völlig erloschen war die Beta-Spindel-Aktivität bei Proband Th. nach sechs Morphininjektionen (Abb. XII).

An dieser Stelle muß im Hinblick auf den Auswertungsmodus folgendes nachgetragen werden: Unter den genannten Umständen wurde die Bestimmung des Schlafstadiums 2, welches durch das Auftreten von Beta-Spindeln charakterisiert sein soll, schwierig. Deshalb wurden jene mit 2 bezeichneten Stadien,

auf die auch bei den Stadienprofilen der "Fixer" nicht verzichtet worden war, im Falle einer völlig erloschenen Beta-Spindel-Aktivität allein auf Grund der K-Komplexe definiert.

4.2.2. Relative Beta-Spindel-Dichte

Die relative Spindel-Dichte ergab sich aus dem Verhältnis der Summe aller ausgezählten Beta-Spindeln zur zeitlichen Summe der Testintervalle, d.h. die Summe der Beta-Spindeln dividiert durch die Anzahl aller Minuten, in denen Beta-Spindeln gezählt wurden.

Dabei wies die Kontrollgruppe im Durchschnitt eine relative Dichte von 5,53 Spindeln pro Minute auf bei einer Streubreite von 4,97 bis 6,36 Spindeln. Die beiden "Fixer", bei denen Beta-Spindeln vorhanden waren (Kl. und Sp.), zeigten auch hier mit Werten von 3,0 und 3,14 eine deutliche Reduktion der Beta-Spindel-Aktivität bereits bei nicht sehr großen Morphindosen (Abb. XIII).

4.2.3. Relatives Beta-Spindel-Schlafvolumen

Das relative Beta-Spindel-Schlafvolumen gibt den prozentualen Anteil des Schlafes mit Beta-Spindeln an der Gesamtschlafzeit an.

Das relative Beta-Spindel-Schlafvolumen betrug bei den Kontrollpersonen im Durchschnitt 45,4 % der Gesamtschlafzeit. Die beiden Spindeln produzierenden "Fixer" lagen mit 46,5 und 45,6 % **äußerst nahe** an diesen Wert, im Gegensatz zu den beiden zuerst untersuchten Parametern.

4.3. Sonderfälle

4.3.1. Akute Morphinwirkung

Der 23-jährige "Fixer" Peter hatte die Gelegenheit geboten, die akute Wirkung einer üblichen Morphininjektion auf die Physiologie des Schlafes an einem Morphinsüchtigen zu beobachten.

Wie aus der Anamnese zu entnehmen ist, hatte sich der Proband am frühen Nachmittag zwei Injektionen der gewohnten Stärke gegeben. Bis in die späte Nacht desselben Tages, in der auch die polygraphische Untersuchung stattfand, war keine weitere Injektion erfolgt. Um 0.15 Uhr schlief der Proband ein, erwachte aber gegen 3.00 Uhr und verabreichte sich einen "Schuß". Nach der dadurch bedingten halbstündigen Wachperiode hielt der restliche Schlaf ohne Unterbrechung bis zum Morgen an (Abb. XIV).

Während des ersten Schlafabschnittes lagen die Maxima der absoluten Beta-Spindel-Dichte in einer Höhe von fast zehn Spindeln pro Testintervall, die relative Beta-Spindel-Dichte zeigte 4,88 Spindeln pro Minute, und das Beta-Spindel-Schlafvolumen erreichte 51,5 %. Alle drei Werte lagen also innerhalb der Streubreite der Kontrollgruppe.

Im zweiten Schlafabschnitt hingegen machte sich sofort die Wirkung der frischen Injektion bemerkbar. Die Maxima der absoluten Spindeldichte sanken auf Werte um fünf Spindeln pro Testintervall (Abb. XV). Die relative Spindeldichte fiel auf 3,64 Spindeln pro Minute ab. Dagegen stieg das Spindelschlafvolumen auf 53,2 % an.

4.3.2. Zweitägige Morphinabstinenz

Der 17-jährige Mike unternahm nach zweijährigem Morphinabusus zur Zeit der Untersuchung seinen siebten Entzugsversuch. Er hatte sich seit zwei Tagen keine Injektion mehr verabreicht, nahm lediglich Miramel [®]-Tabletten (6/Tag), um die unerträglichen Entzugserscheinungen zu dämpfen.

Im zyklischen Ablauf der einzelnen Schlafstadien ließ das entsprechende Schlafprofil (Abb. XVI) zwar Störungen erkennen, doch fanden sich ausgeprägte Abschnitte einer zusammenhängenden REM-Tä-

tigkeit. Eine deutliche Normalisierung aber konnte im Fall der Beta-Spindeln festgestellt werden. Die einzelnen Werte betragen: die Maxima der absoluten Beta-Spindel-Dichte 12 Spindeln pro Testintervall, die relative Spindeldichte 6,79 Spindeln pro Minute und das Spindelschlafvolumen 40,5 % des Gesamtschlafs.

4.4. Herzfrequenz

Die Registrierung der Herzfrequenz stellte einen Zusatzbefund dar, da sich diese Arbeit hauptsächlich auf die Untersuchung der gehirnelektrischen Phänomene konzentrierte. Beim Vergleich der Herzfrequenzkurven, wie sie in den Abbildungen IV bis VII zu sehen sind, scheint es, daß die phasischen, spikeartig erscheinenden Frequenzänderungen bei den "Fixern" seltener und mit geringerer Größe auftreten als bei den Kontrollpersonen. Eine quantitative Aussage zu diesem ersten optischen Eindruck läßt sich durch die Bestimmung der durchschnittlichen Variabilitätsbreite jedes Probanden machen. Dabei zeigte sich, daß die Werte für die durchschnittliche Variabilität der Herzfrequenz bei beiden Gruppen stark streuten. Trotzdem war eine Tendenz zur Verminderung der Variationsbreite bei den Drogenaddikten im Vergleich zu den Kontrollpersonen zu erkennen. Die "Fixer" lagen mit Werten von durchschnittlich 19,6 Schlägen Differenz zwischen der größten und kleinsten Pulsrate innerhalb einer Stunde deutlich unterhalb den Werten der Kontrollgruppe von durchschnittlich 25,9 Herzschlägen Unterschied. Beide Zahlen liegen aber innerhalb der Streubreite der anderen Gruppe, so daß ihr Aussagewert allein nicht sehr hoch angesetzt werden kann. Da aber nach BAUST (1971) die phasischen Herzfrequenzänderungen besonders im REM-Schlaf eine signifikante Zunahme beobachten

lassen, erscheint deren Verminderung bei gleichzeitiger Reduktion des REM-Schlafs völlig richtig.

5. D i s k u s s i o n

5.1. Reduktion der REM-Tätigkeit:

Bei den Probanden mit höheren Morphindosen (4 und 6 Injektionen) zeigte sich eine Störung bzw. Reduktion des REM-Schlafes, wie sie auch bei den **Probanden** KL.u.Sp. (1 und 2 Injektionen) bereits als Tendenz zu erkennen war. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit den erwähnten Arbeiten von LEWES et al. (1970) und KAY et al. (1969), die bei freiwilligen Versuchspersonen (keine aktiven Morphinisten) eine deutliche, dosisabhängige Reduktion des REM-Schlafes als Folge von Morphin- bzw. Heroinzufuhr feststellten. Eine Deutung dieses Phänomens könnte mit Hilfe einer Hypothese versucht werden, welche sich an die Jouvett'sche Theorie des Schlafes anlehnt.

Gemäß den Arbeiten von JOUVET (1969) und MATUSSEK (1966) dürfte die Ausprägung des ruhigen Schlafes mit synchronem EEG durch einen Anstieg des zerebralen Serotonins verursacht werden. Die paradoxen Schlafphasen mit desynchronisiertem EEG und damit auch die REM-Phasen erscheinen mit einer Zunahme der zerebralen Konzentration an Noradrenalin und Monaminoxidase. Der REM-Schlaf selbst steht jedoch vor allem unter dem Einfluß noradrenerger Neurone; denn er läßt sich durch verschiedene Pharmaka, die hemmend in den Catecholaminstoffwechsel eingreifen, erfolgreich unterdrücken. Ein solcher Wirkungsmechanismus könnte auch für den REM reduzierenden Einfluß von Morphin angenommen werden. Doch scheint nach Untersuchung des Chemismus von Morphin und Noradrenalin (KUSCHINSKY 1970, KARLSON 1970) eine weitere Theorie wahrscheinlich.

Bereits bei der Untersuchung und Gegenüberstellung beider Substanzen fällt eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit auf, wie sie in Abb. XIX herausgearbeitet ist. Weitere Nachforschungen erbrachten, daß das

Ausgangssubstrat sowohl für Morphin als auch für Noradrenalin die Aminosäure Tyrosin darstellt, was ebenfalls für eine chemische Verwandtschaft beider Stoffe spricht. Aus diesen Gründen scheint es durchaus möglich, daß Morphin die Noradrenalinrezeptoren besetzen und damit für Noradrenalin blockieren könnte, ohne dessen Wirkungsspezifität zu haben. Dies müßte nicht für alle Noradrenalinrezeptoren in gleichem Maße zutreffen, könnte jedoch durchaus bei den in den Nuclei coerulei liegenden (JOUVET 1967) und für den REM-Schlaf verantwortlichen Noradrenalinrezeptoren angenommen werden. Das würde eine Unterdrückung der REM-Phasen durch Morphin im Sinne einer kompetitiven Hemmung gut erklären. Eine solche Hypothese deckt sich mit den Befunden von G. STILLE (1971), der bei Untersuchungen an Ratten nach Morphinzufuhr eine vermehrte Konzentration von Homovanillinsäure, einem Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels, in bestimmten Hirnarealen fand. Der genannte Autor schloß daraus, daß die Zunahme der Homovanillinsäure Ausdruck eines gesteigerten Dopamin-Umsatzes ist und daß dieser durch die vermehrte Bildung des Transmitters bei der Blockade der postsynaptischen Katecholaminrezeptoren zustande kommt. Auch hier wurde also die Morphinwirkung auf eine kompetitive Hemmung des Noradrenalins am Rezeptor zurückgeführt.

5.2. Beta-Spindel-Unterdrückung

Unsere jugendlichen Morphinisten weisen den bemerkenswerten Effekt einer dosiskorrelierten Reduktion der 14/Sek-Spindeln auf. Die Schlafvolumina des Beta-Spindel-Schlafes aber zeigen, daß die Addikten, soweit deren Schlafspindeln nicht völlig ausgelöscht sind, gegenüber den Kontrollprobanden keine merkliche Kürzung des zeitlichen Anteils

der Beta-Spindel-Tätigkeit am Gesamtschlaf erlitten haben. Die reduzierte Spindelaktivität geht also ursprünglich nicht auf eine zeitliche Verkürzung des Spindelschlafes zurück, sondern muß einer Verminderung der Anzahl jener pro Zeiteinheit erzeugten Beta-Spindeln zugeschrieben werden. Erst wenn die Spindeldichte allmählich gegen Null geht, nimmt auch das Spindelschlafvolumen rapide ab, bis es schließlich mit zunehmender Morphinkonzentration auch dem Wert Null zustrebt. Zunächst könnte man als Ursache der Schlafspindelreduktion auch eine Verschiebung der stadienspezifischen Verweilzeiten vom Dement-Stadium 2 in das Stadium 1 annehmen. Doch liegt eine derartige zeitliche Verschiebung nicht vor, sondern ganz im Gegenteil ist die Verweildauer im Stadium 2 bei den "Fixern" durchschnittlich 15 % länger als diejenige der Kontrollgruppe.

Unklar ist wie bei allen Morphinwirkungen auch hier, welcher Wirkungsmechanismus diese Spindelreduktion auslöst. Da das Morphin aber zur Gruppe der Alkaloide zählt, von denen mehrere Vertreter eine desynchronisierende Wirkung auf das EEG ausüben können, darf jener Effekt einer Unterdrückung der 14/Sek-Spindeln plausibel erscheinen.

Diese morphinbedingte Spindelreduktion läßt auch Rückschlüsse auf den Wirkungsort des Morphiums im ZNS zu. Nach KLEIMANN (1963) resultierte aus einer beidseitigen Entfernung des Thalamus bei der Katze ein totales Fehlen der Spindeln im EEG, so daß es nahe liegt, daß von diesem Hirnareal die Spindeln ihren Ausgang nehmen. Im Thalamus enden auch Schmerz- und Temperaturbahn, hier ist die Sammel- und Korrelationsstelle für sämtliche von der Peripherie kommenden Impulse - sensible, optische, akustische, Riechempfindungen -, bevor sie zum Großhirn weitergeleitet werden. "Im Thalamus liegt der Engpaß, durch den alle Straßen

zum Bewußtsein unserer leib - seelischen Wirklichkeit hindurch führen" (BARNINGHOFF, GOLLER 1964). Vergleicht man diese physiologischen und anatomischen Erkenntnisse in Verbindung mit den bereits bekannten Morphinwirkungen, darunter insbesondere dem analgetischen Effekt und der nun von uns gefundenen Beta-Spindel-Unterdrückung, so ist es naheliegend, im Thalamus den Hauptangriffsort des Morphiums zu vermuten.

5.3. Sonderfälle

Bei Mike, dem Probanden, der zum Zeitpunkt der Untersuchung einen bereits 2 Tage dauernden Entzugsversuch unternahm, lagen die von uns ermittelten Werte der Schlafspindelaktivität und der REM-Tätigkeit innerhalb oder sehr nahe an der Streubreite der Kontrollgruppe. Dies läßt darauf schließen, daß die morphinbedingten Veränderungen in der Spontanaktivität des ZNS reversibler Natur sind und schon nach kurzer Abstinenz verschwinden. Für diese Annahme sprechen noch deutlicher die Ergebnisse aus der Untersuchung des Probanden Peter, bei dem sich nach nur 9-stündiger Enthaltensamkeit alle gemessenen Werte weitgehend normalisiert haben. Andererseits kann man bei ihm verfolgen, wie schnell die Morphinwirkung nach einer Injektion in den Blutkreislauf am ZNS auftritt, da die genannte Beta-Spindel-Reduktion bereits nach 45 Minuten eindeutig nachzuweisen ist. Bei den morphinbedingten Veränderungen gewisser Gehirnfunktionen handelt es sich also um einen akut einsetzenden Effekt, der bereits 9 Stunden nach der letzten Injektion nicht mehr zu beobachten ist. Diese Befunde unterstützen die bei der REM-Schlafbesprechung aufgestellte Hypothese, daß es sich bei dem Wirkungsmechanismus des Morphiums um eine kompetitive Hemmung einer Überträgersubstanz, wahrscheinlich es Noradrenalins, handelt. Diese kompetitive Hemmung bleibt nur solange bestehen, als Morphin-

moleküle in genügender Konzentration in unmittelbarer Nähe des Noradrenalinrezeptors vorhanden sind. Es ist daher verständlich, daß bei einer biologischen Halbwertszeit des Morphiums von ca. 6 Stunden diese Hemmung nach 9-stündiger Morphinabstinenz nicht mehr nachzuweisen ist.

6. Zusammenfassung

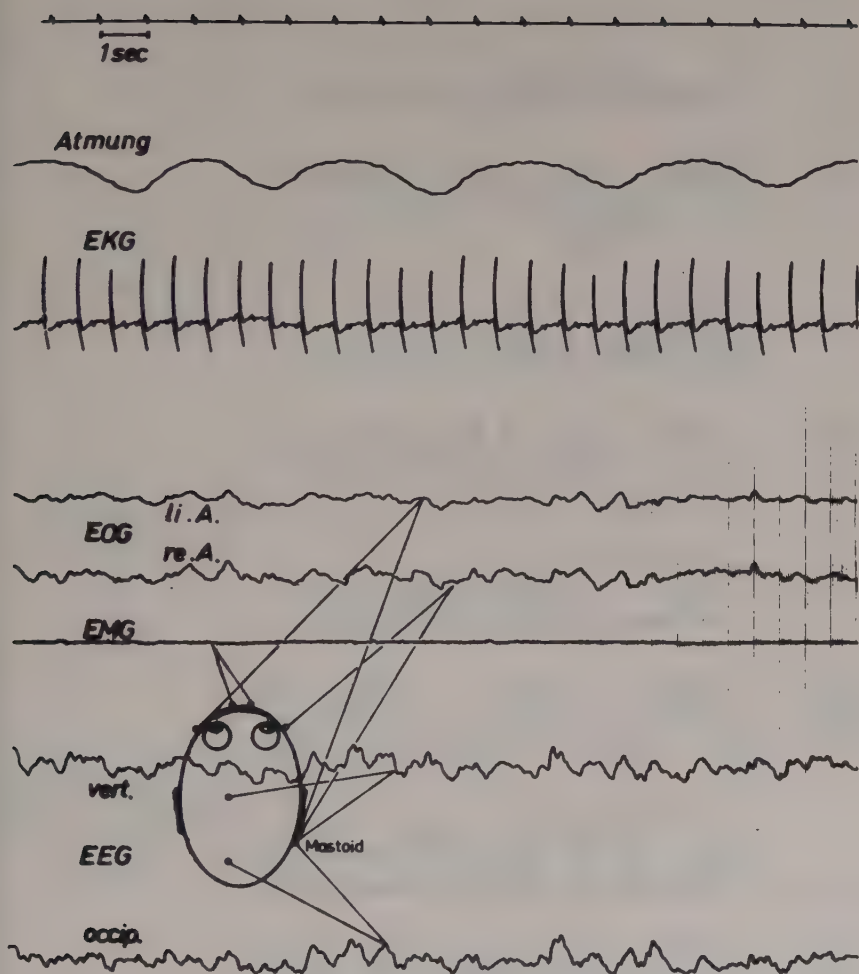
Anlaß zur vorliegenden Studie war die Erkenntnis, daß innerhalb der großen Gruppe der Rauschgiftsüchtigen der Anteil besonders der jugendlichen Morphinisten ständig größer wird. Mit Hilfe der polygraphischen Langzeitableitung wurde die Spontanaktivität des Gehirns während des natürlichen Nachtschlafes registriert und auf morphinbedingte Veränderungen hin untersucht. Dabei sollte nicht auf hospitalisierte Probanden zurückgegriffen werden, sondern es kam uns darauf an, die Jugendlichen aus ihrem angestammten Milieu heraus für die vorliegende Arbeit zu gewinnen. Untersucht wurde eine Gruppe von vier aktiven jugendlichen Morphinisten, die ergänzt wurde durch einen 17- und 21-jährigen Morphinisten, von denen der eine seit 2 Tagen einen Entzugsversuch unternahm und der andere sich während der Nacht eine Injektion Morphium verabreichte. Den Drogenaddikten wurde eine Kontrollgruppe von vier gesunden Jugendlichen ohne Rauschgifterfahrungen gegenüber gestellt.

Es zeigte sich, daß bei den Morphinisten mit zunehmender Intoxikation Störungen der von raschen Augenbewegungen begleiteten Schlafabschnitte auftraten. So vermochte einer der Addikten niemals eine REM-Phase zu durchschlafen, sondern schloß an jeden Abschnitt ruhigen Schlafes mit synchronen EEG eine Wachperiode an. Bei den übrigen war die durchschnittliche Dauer einer REM-Phase auf 8,3 Min. verringert gegenüber der Kontrollgruppe mit 16,6 Min.. Der relative Anteil der REM-Episoden am Gesamtschlaf, der bei den Kontrollpersonen im Durchschnitt 21,6 % der Gesamtschlafzeit ausmachte, war bei den Morphinisten auf 8,7 % abgesunken. Bei der Untersuchung der REM-Dichte, die angibt, wieviele zeitliche Anteile an REM-Phasen in einem Testintervall von 300 sec. ermittelt wurden, zeigte sich

eine dosisabhängige Reduktion der Maxima von 215 sec. RHM bei der Kontrollgruppe auf 80 sec. von 300 sec. Testintervall bei dem Addikten mit der größten Morphinzufuhr.

Die Beta-Spindeln zeigten eine deutliche, von der zugeführten Morphinmenge abhängige Reduktion. Lagen bei den Kontrollpersonen die Gipfelwerte der absoluten Spindeldichte bei 9 - 11 Spindeln/Min., so waren sie bei den Addikten mit 1-2 Morphininjektionen bereits auf 5 Spindeln abgesunken, und bei den Probanden mit 4 und 6 Injektionen schließlich war keinerlei Beta-spindeltätigkeit mehr nachzuweisen. Dieser Effekt trat bereits 1/2 Std. nach der Morphinzufuhr auf und war nach 9-stündiger Abstinenz nicht mehr erkennbar.

Abbildungen

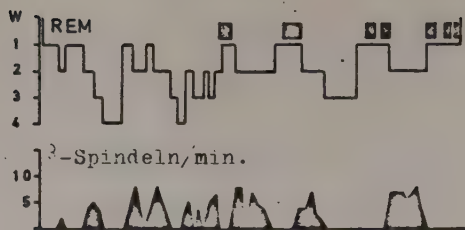


"Passiver Schlaf" =
"Synchroner Schlaf"

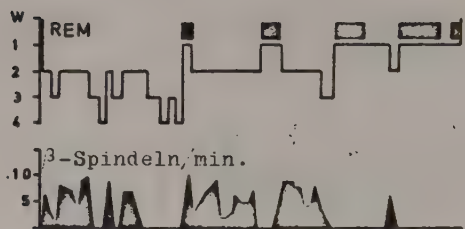
Kontrollgruppe

Abb. 2

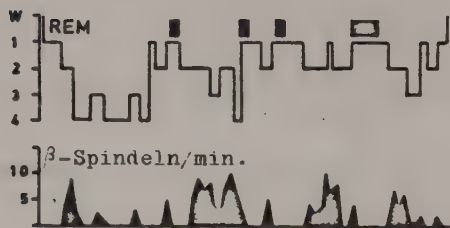
Franz
19 J



Hans
19 J



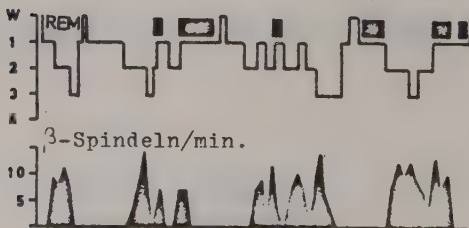
Richard
17 J



Tobias
16 1/2 J



Judith
19 J



1 2 3 4 5 6 7 Std

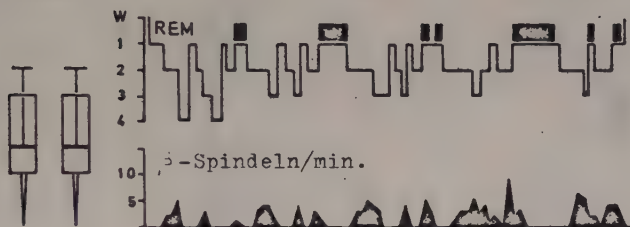
Morphium-Base

Abb. 3

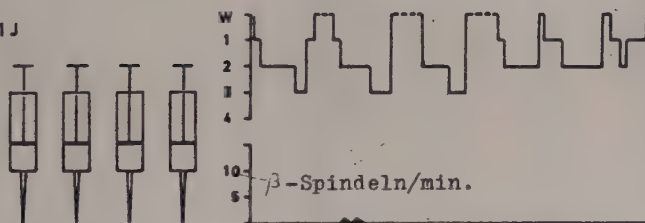
aus, 17 J



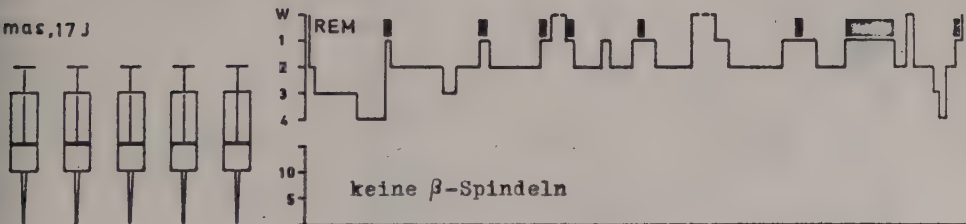
eed, 19 J



rnd, 21 J

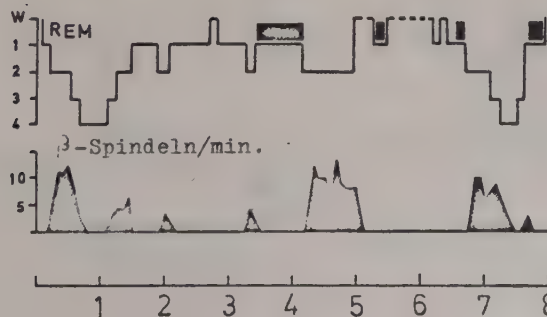


omas, 17 J



ke, 17 J

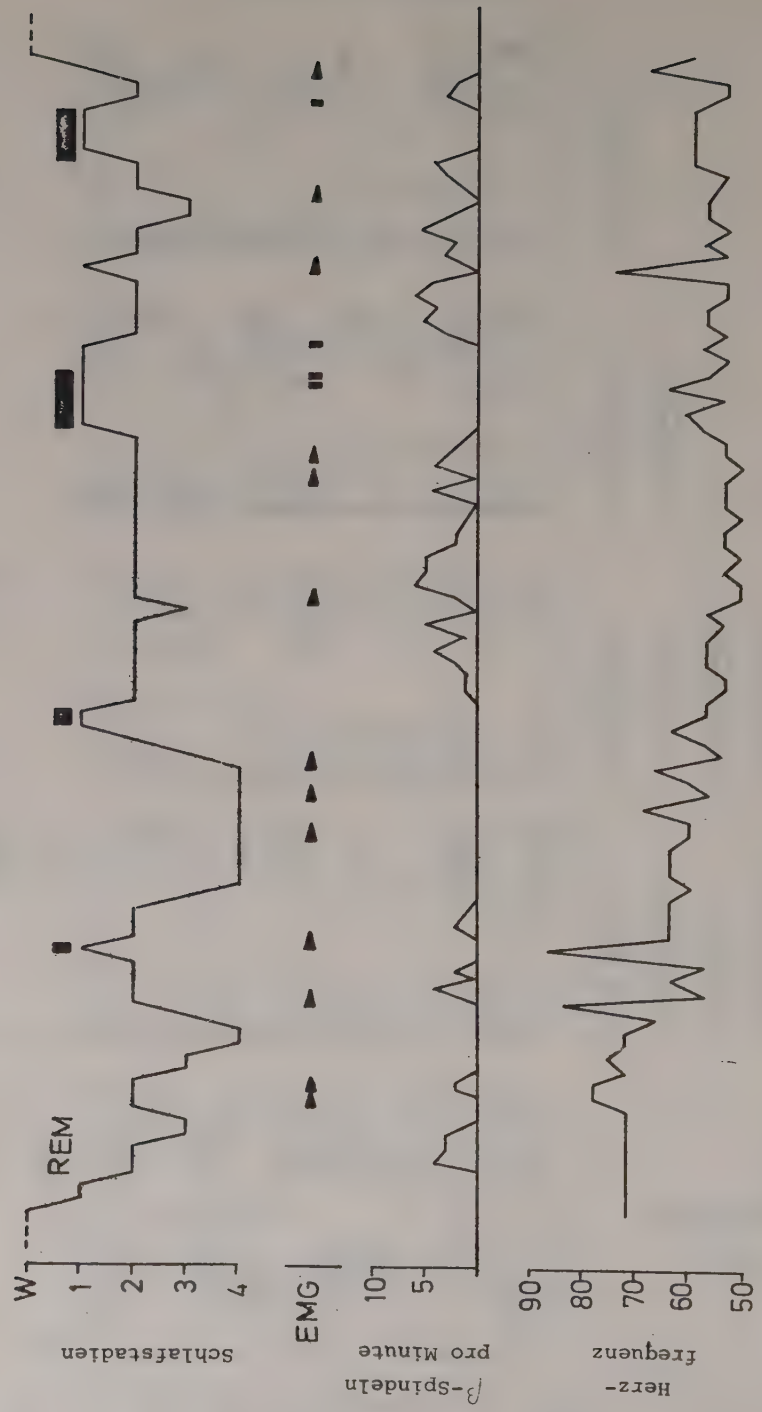
nach 2-tägigem
Entzug



51

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 St

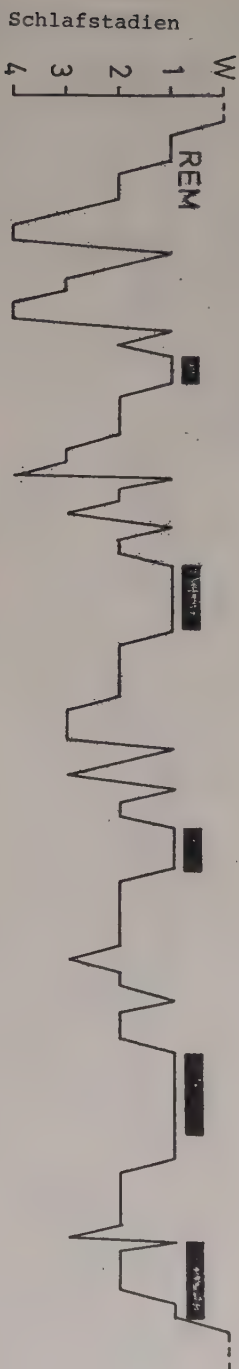
Klaus, 17 J 1 Injektion um 20⁰⁰ Uhr



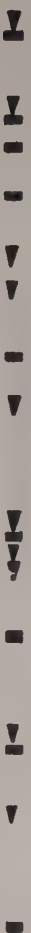
0⁰⁰ 1⁰⁰ 2⁰⁰ 3⁰⁰ 4⁰⁰ 5⁰⁰ 6⁰⁰ 7⁰⁰ 8⁰⁰

"Speed", 19 J 2 Injektionen/Tag letzte Inj. um 20⁰⁰ Uhr

Abb. 5



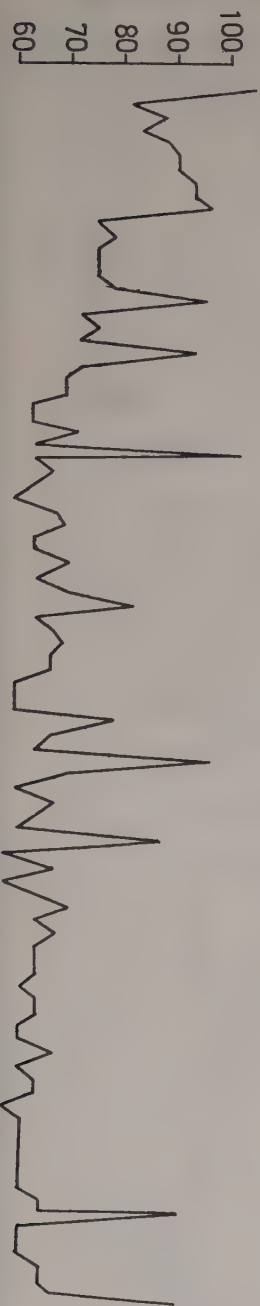
EMG



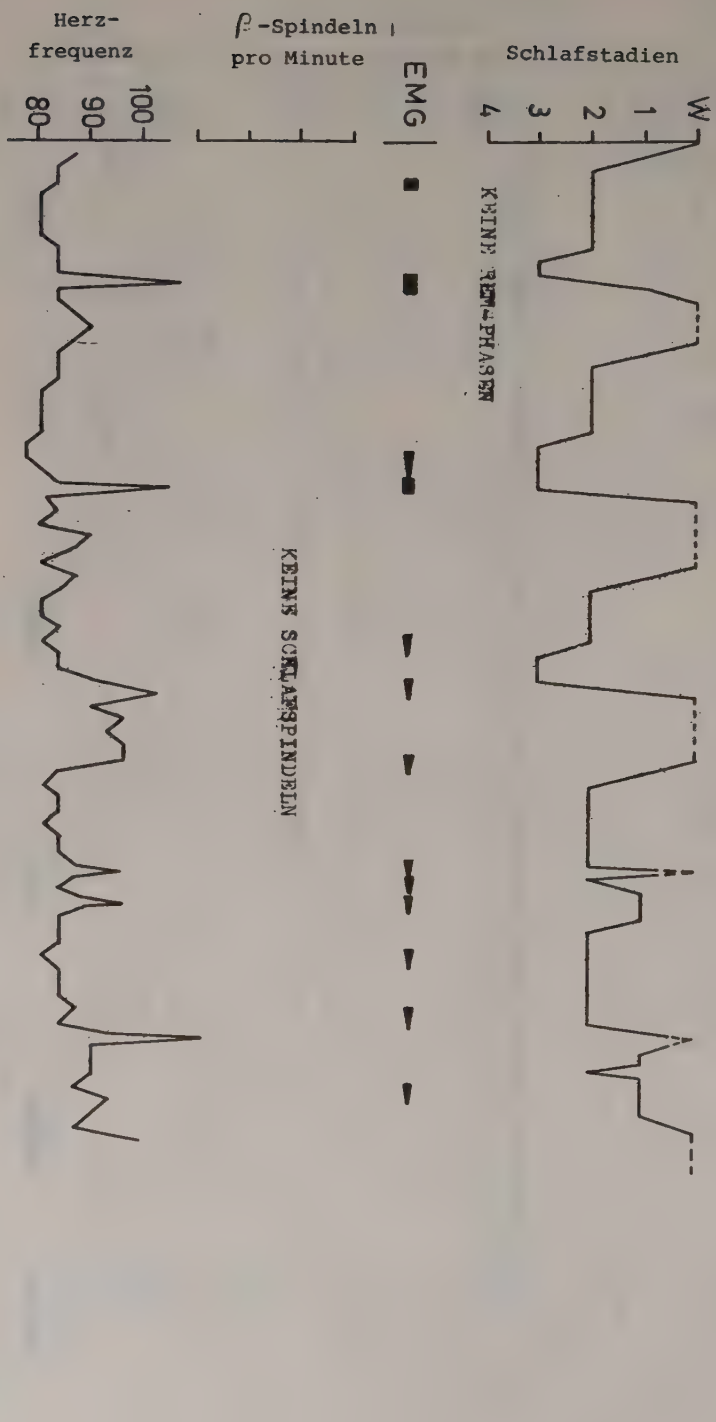
-Spindeln
pro Minute

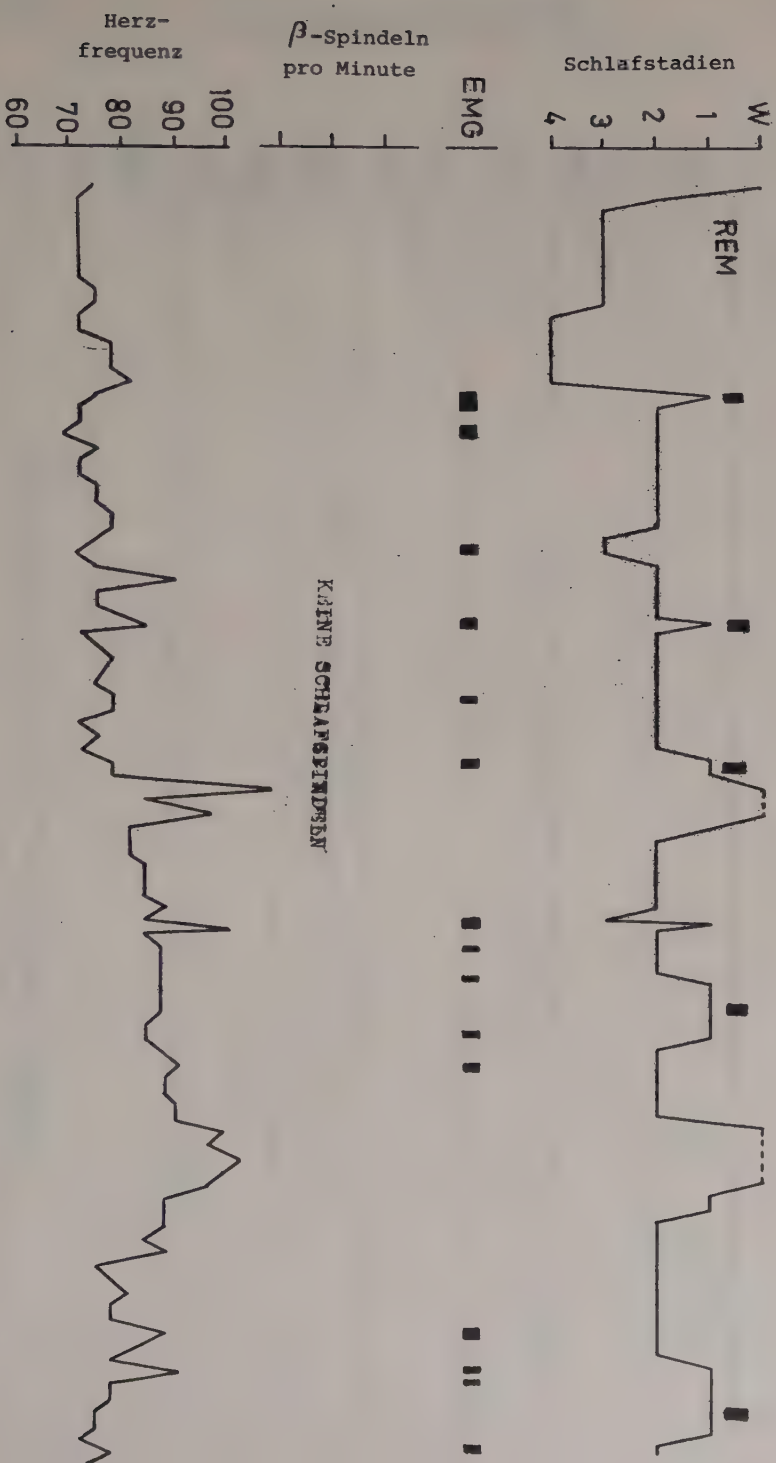


Herz-
frequenz



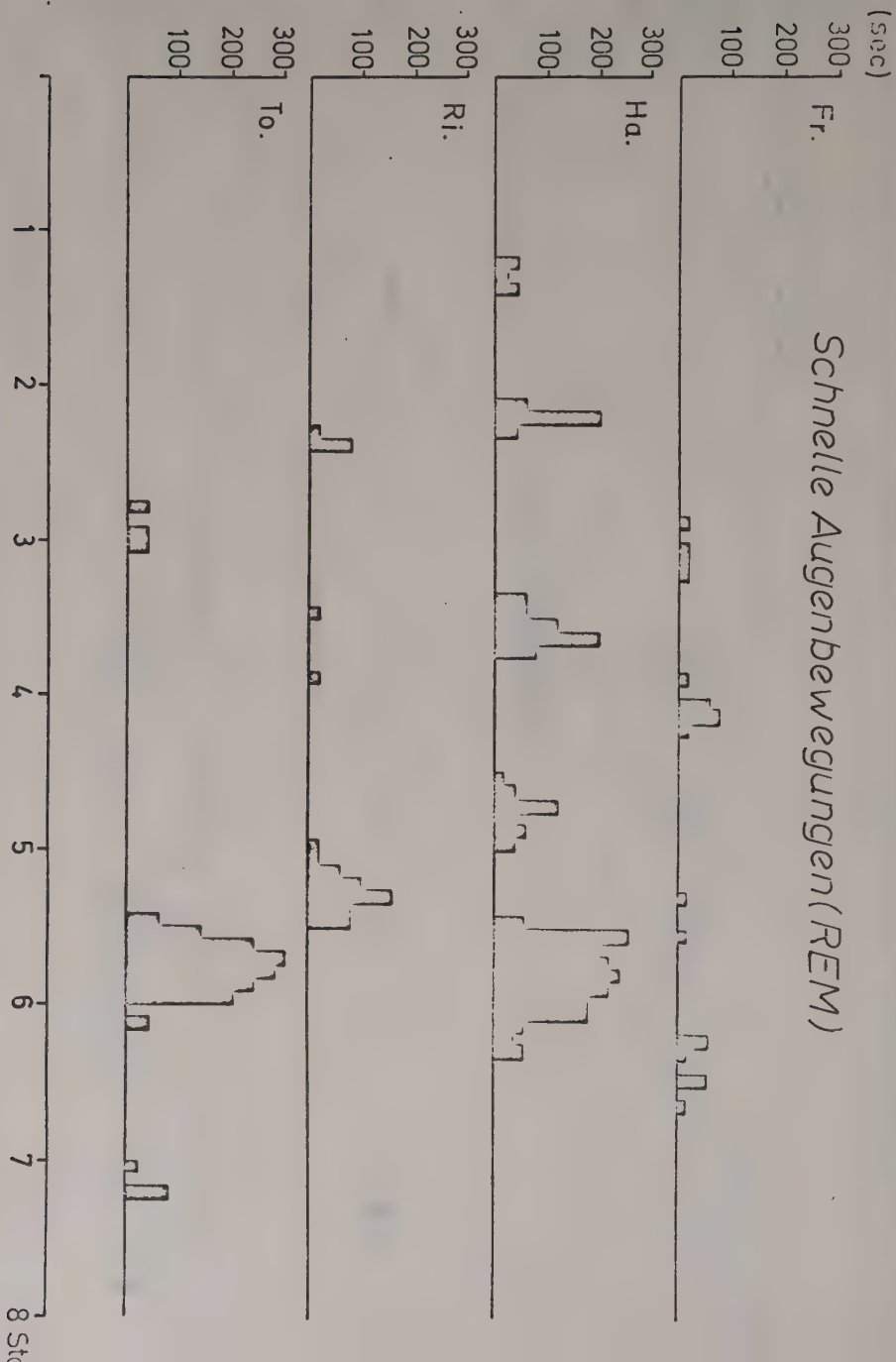
4 Injektionen/Tag





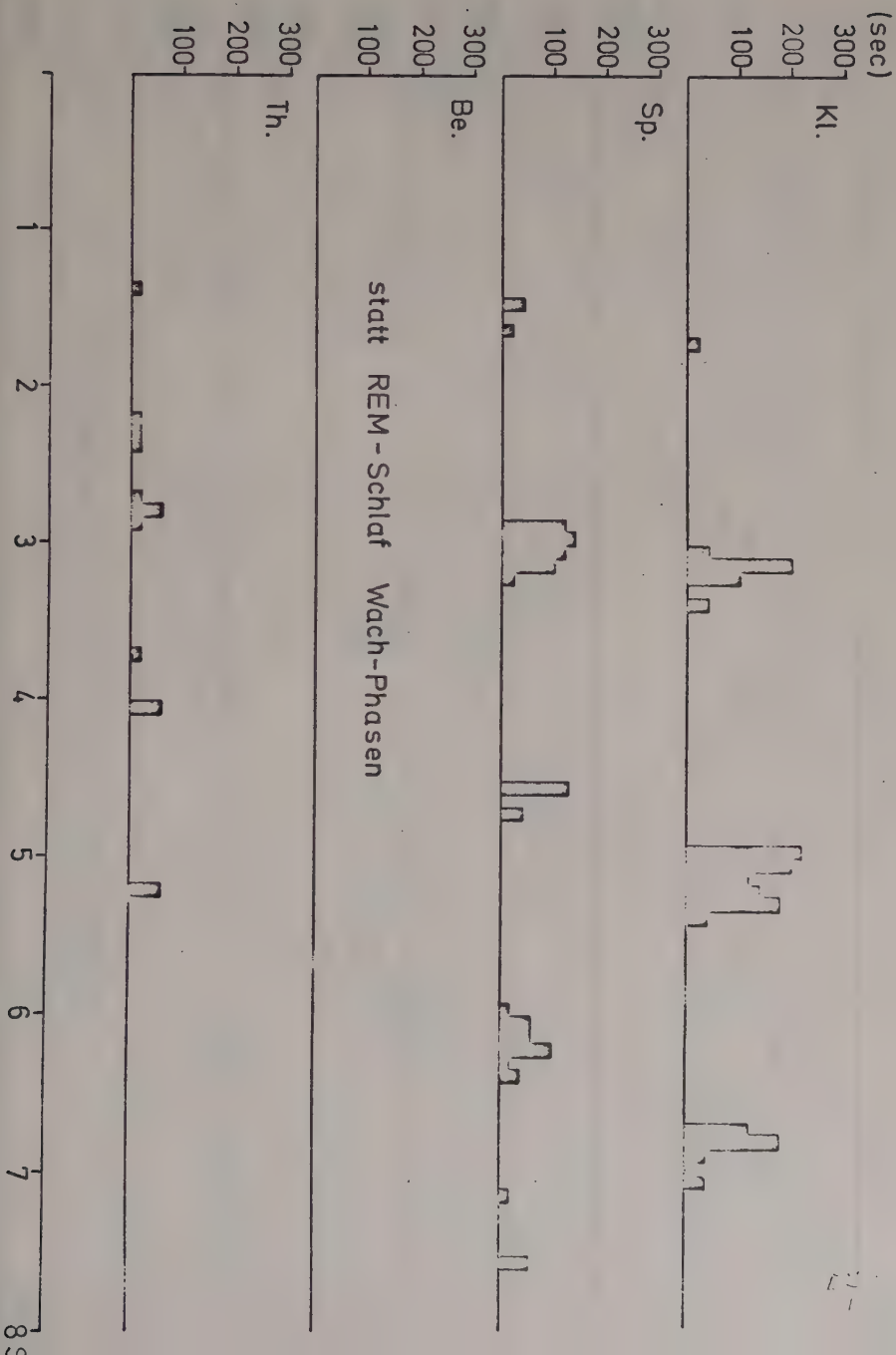
Kontrollgruppe

Schnelle Augenbewegungen (REM)



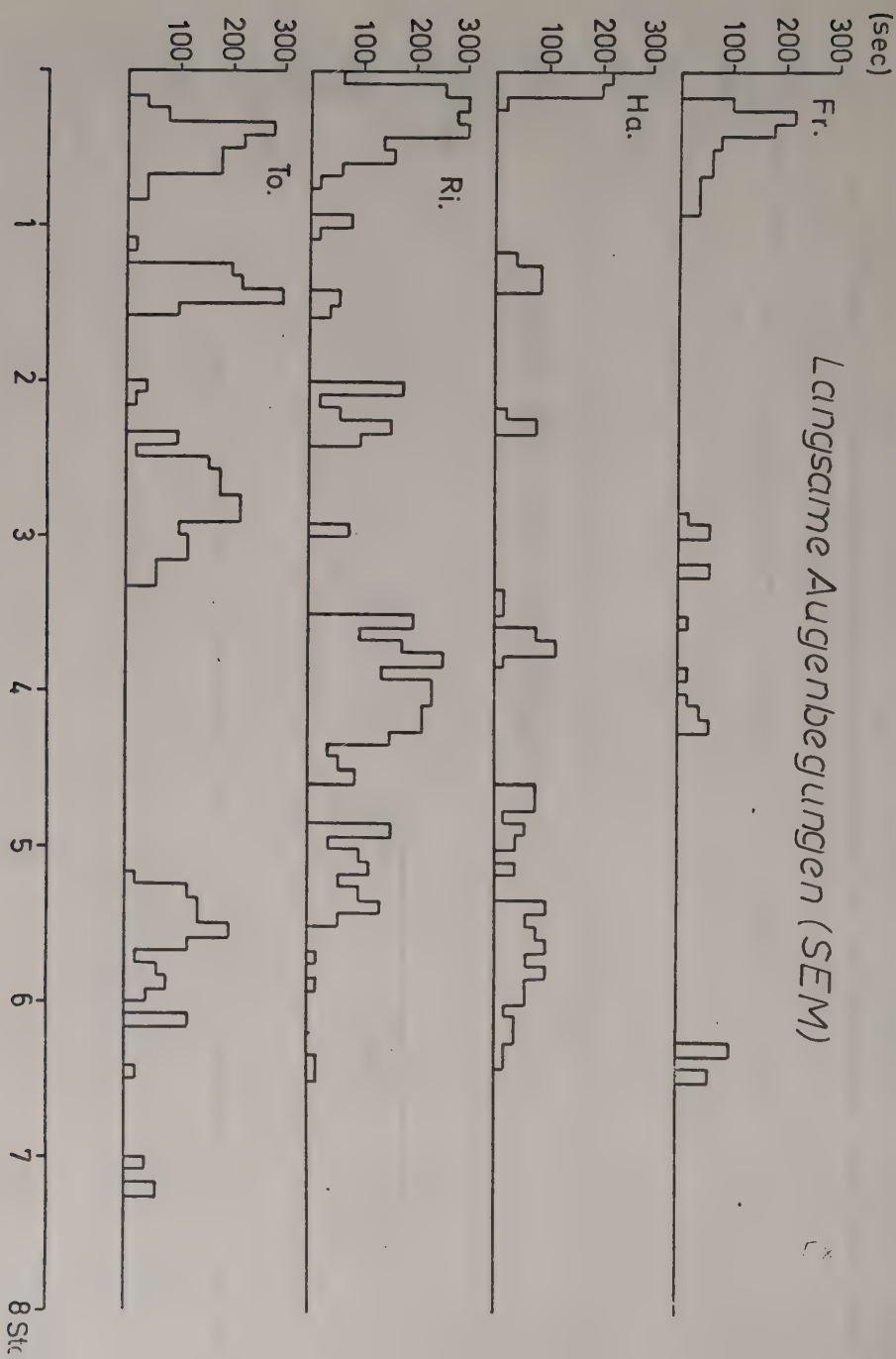
Morphin - Addikten

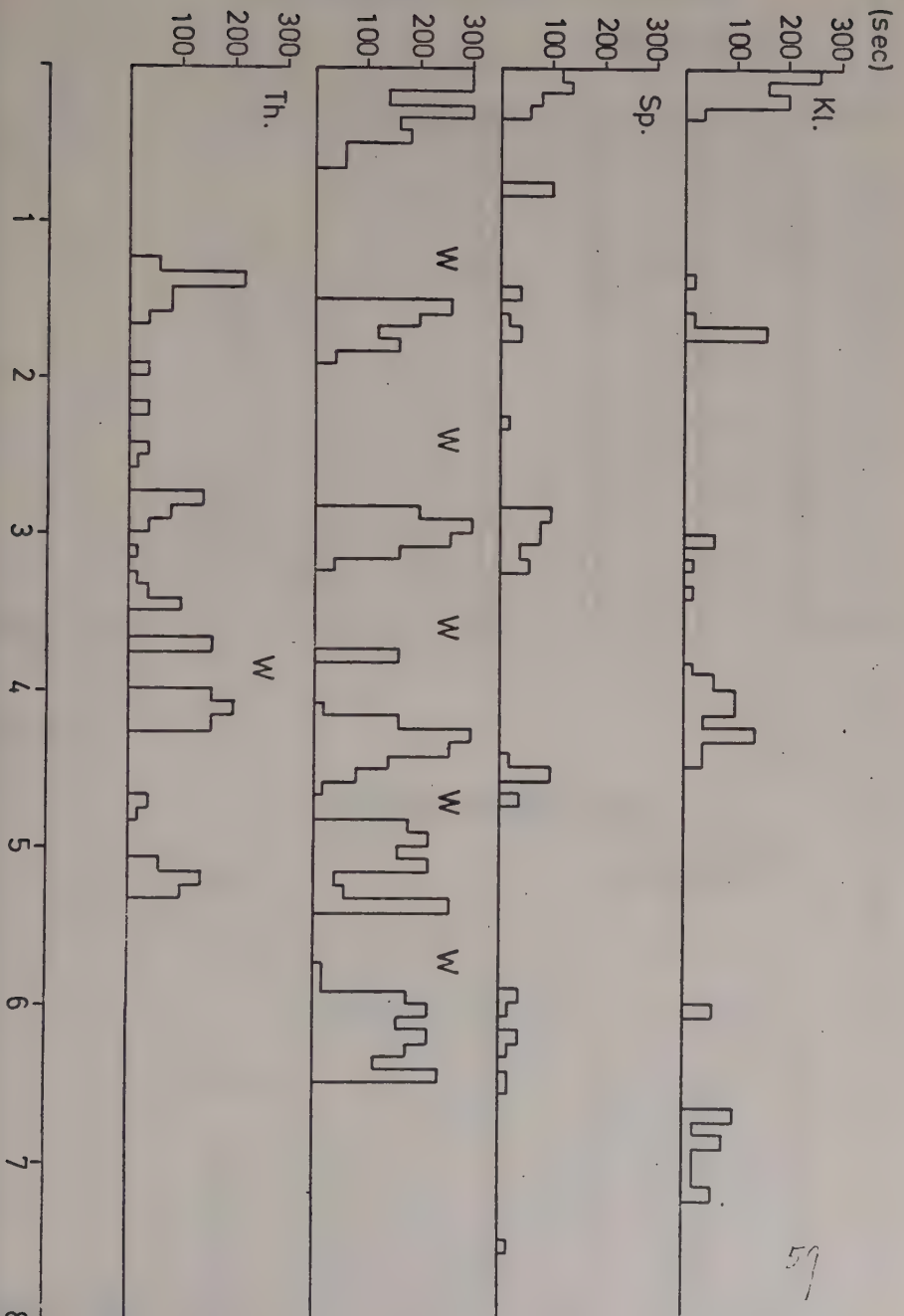
Abb. 9



Kontrollgruppe

Langsame Augenbewegungen (SEM)





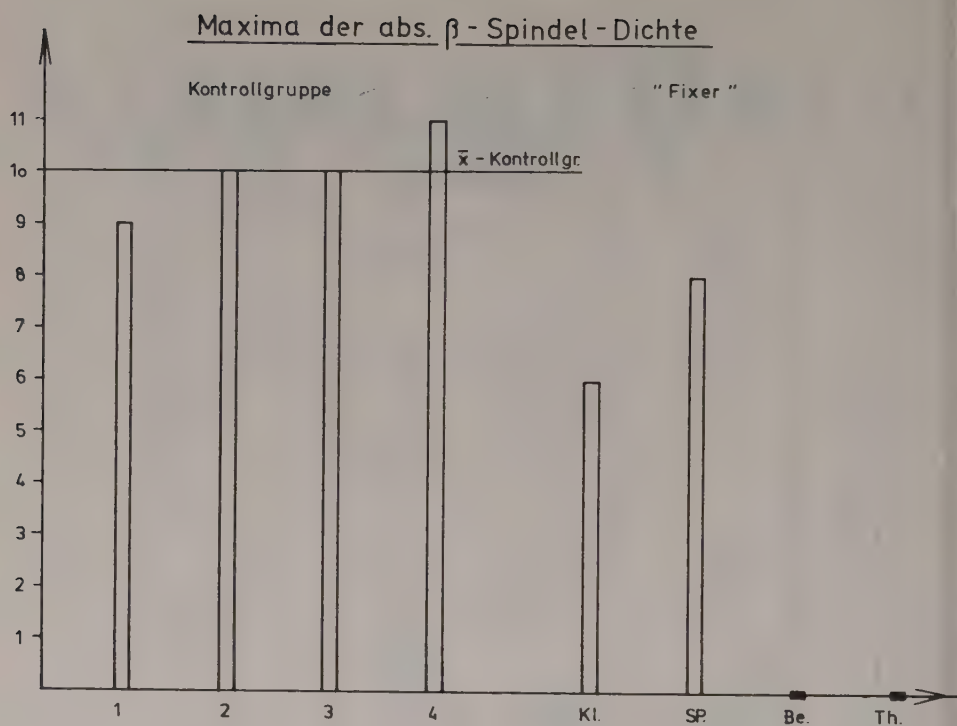
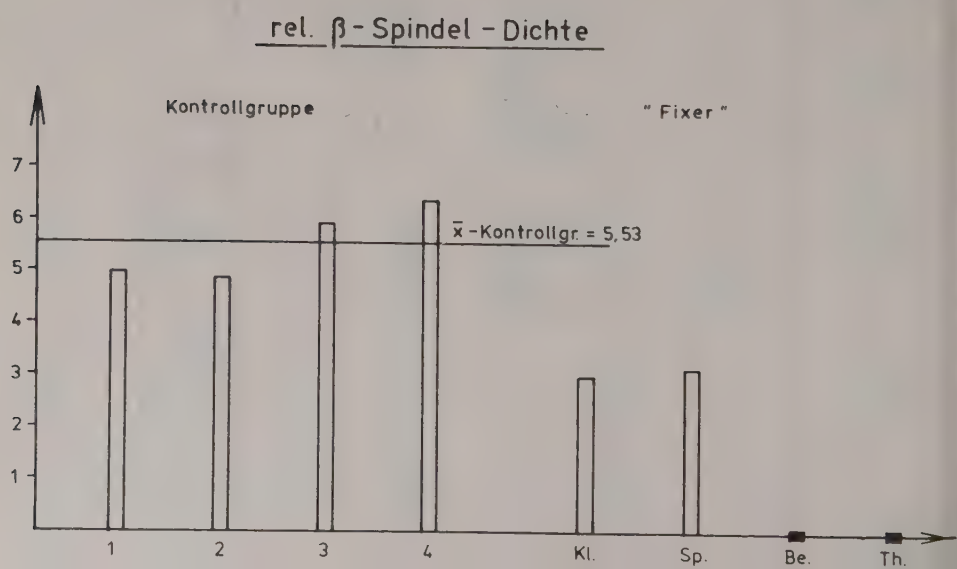


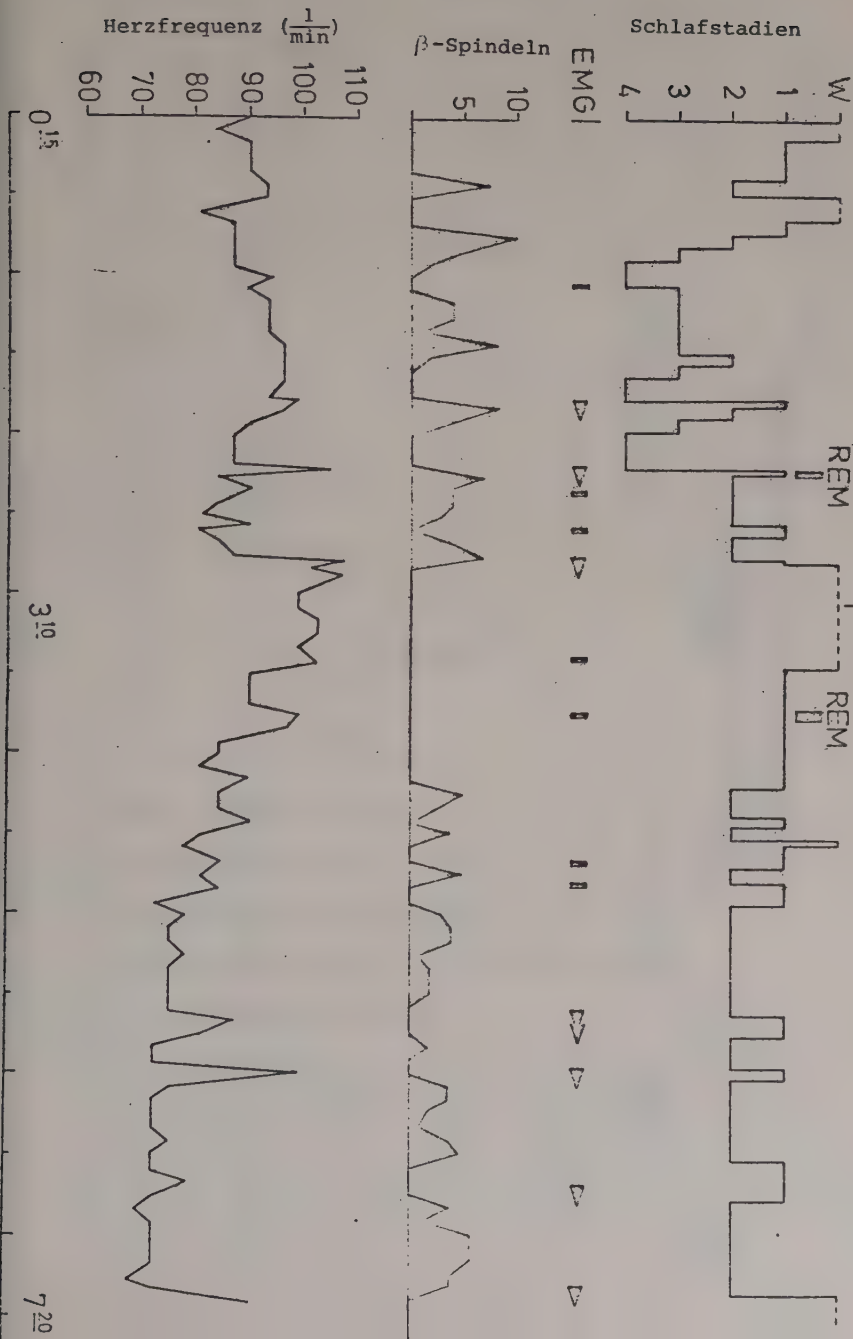
Abb. 13



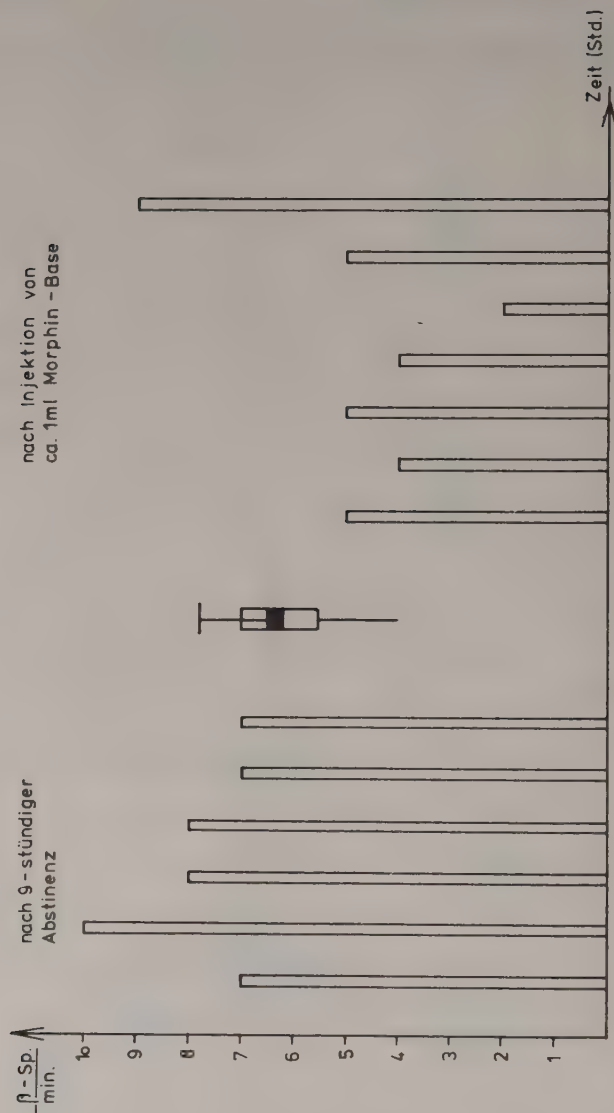
Peter, 23 J

1. Schuß 12³⁰
2. " 14²⁰

1 "Schuß" ≈
1 ml M-Base

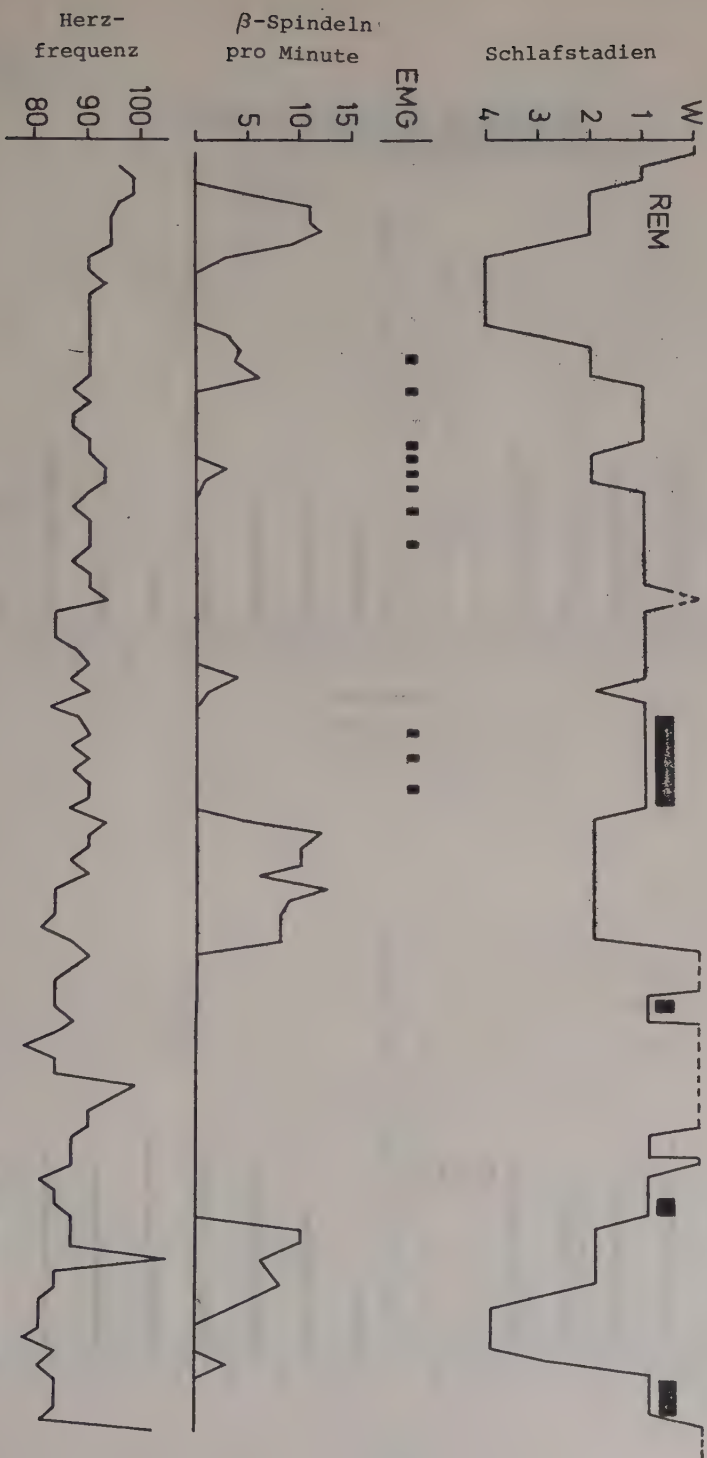


Maxima der abs. β -Spindel-Dichte
des Morphinisten Peter

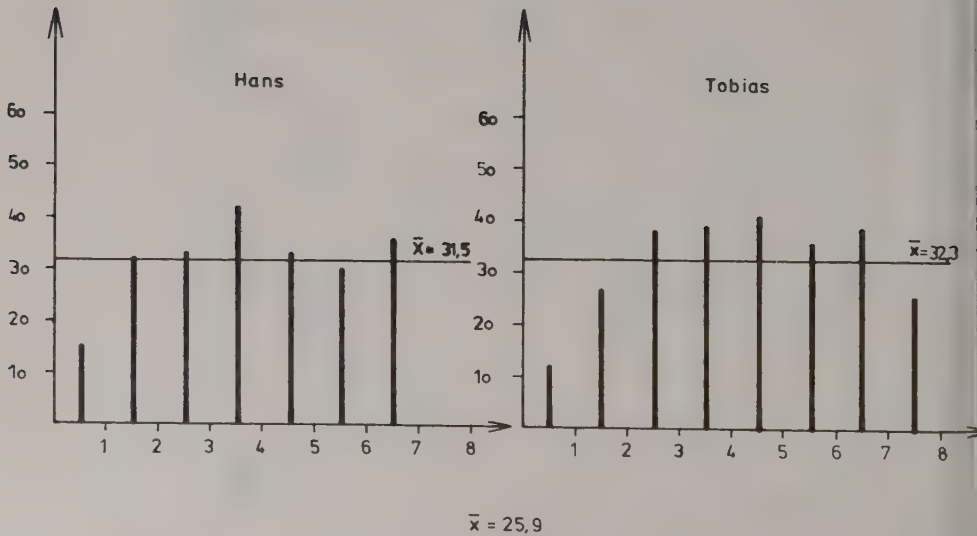
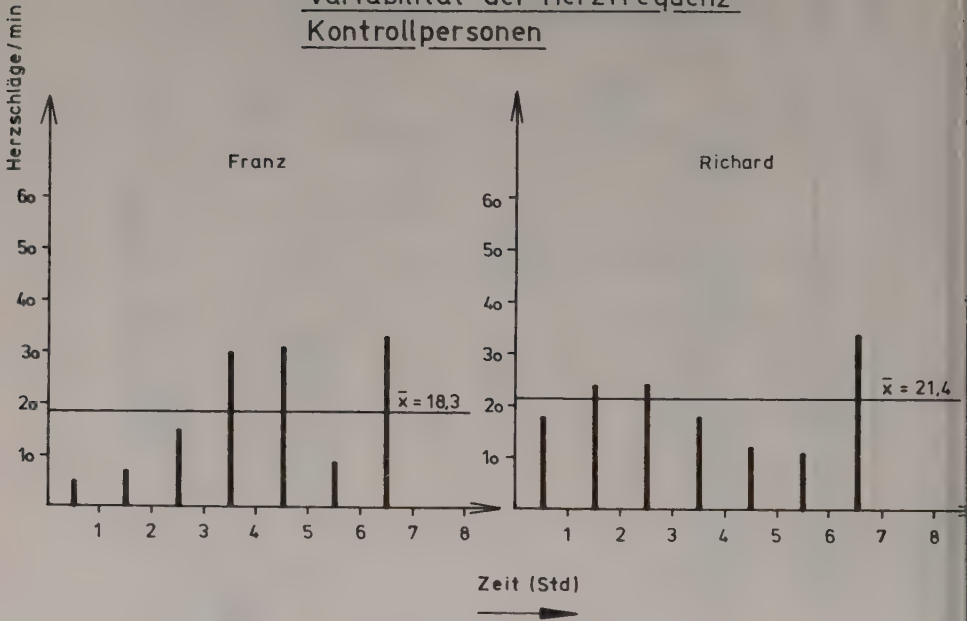


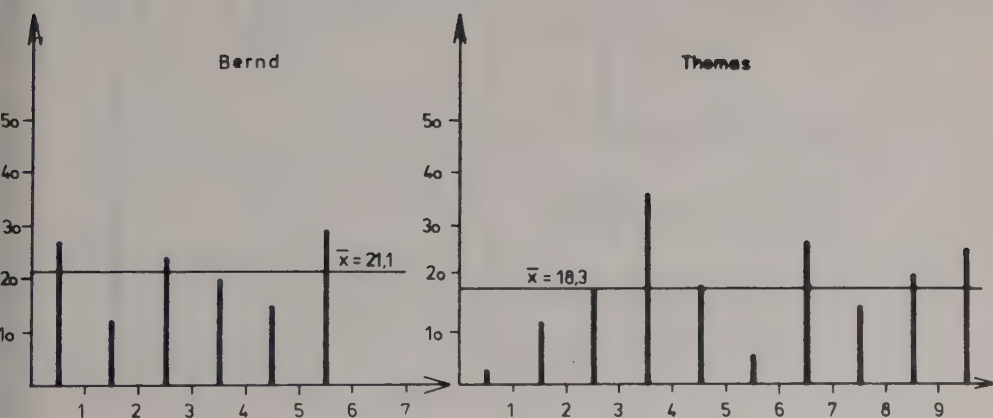
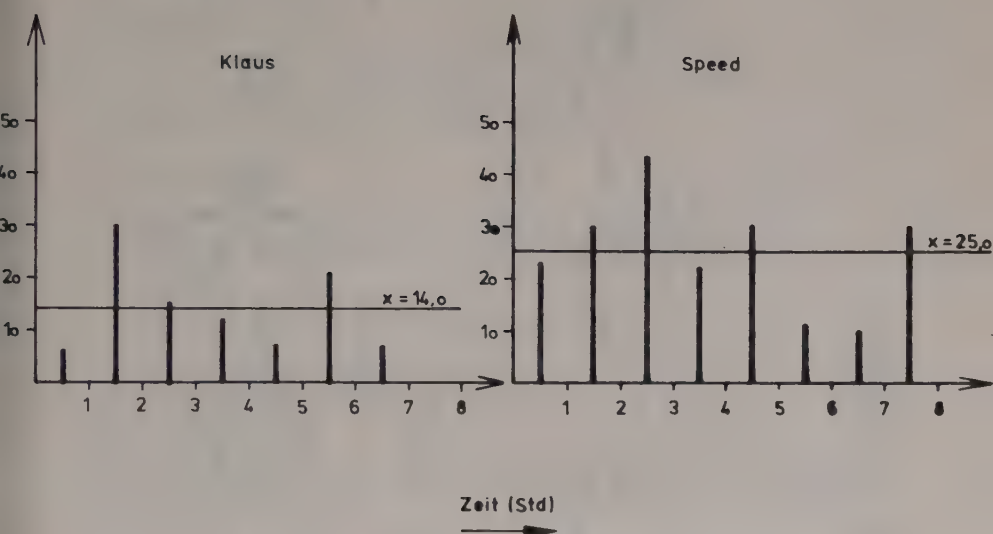
die natürliche Reihenfolge der Maxima wurde beibehalten,
die zeitlichen Abstände wurden vereinheitlicht

Mike, 17 J nach 2-tägiger Abstinenz

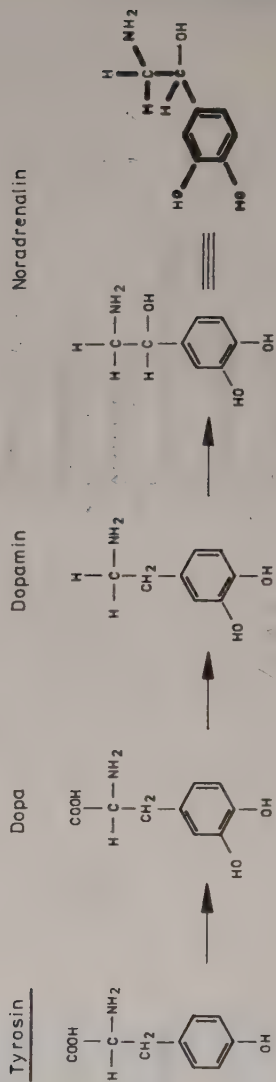


Variabilität der Herzfrequenz Kontrollpersonen

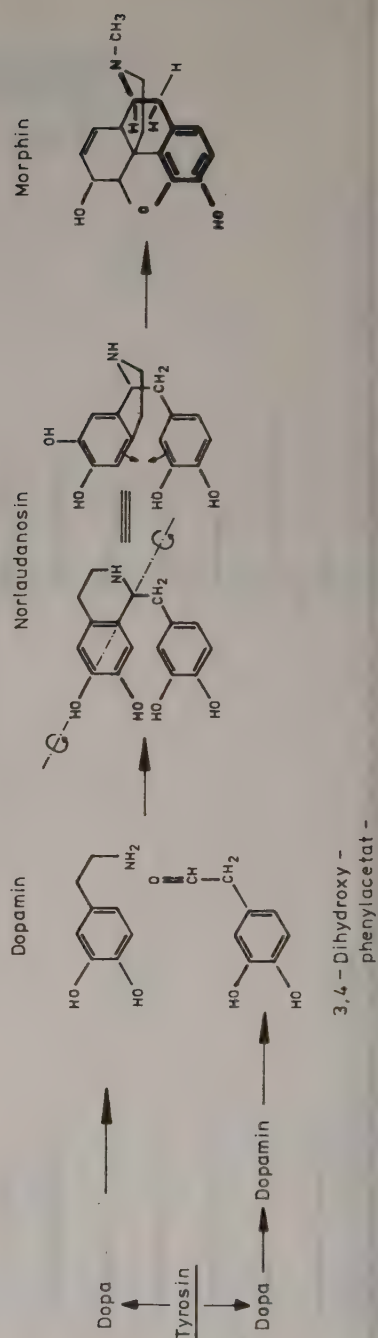


Variabilität der Herzfrequenz"Fixer"

Biosynthese von Noradrenalin



Biosynthese von Morphin



7. Literatur

Andrews, H.L.:

Brain potentials and morphin addiction
Psychosom. Med. 3, 399-409, 1941

Andrews, H.L.:

Changes in the electroencephalogram during a
cycle of morphin addiction
Psychosom. Med. 5, 143-147, 1943

Aschoff, J.:

Cirkadiane Periodik als Grundlage des Schlaf-Wach-
Rhythmus; in: Ermüdung, Schlaf und Traum; Herausg.
W. Baust

Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt 1971

Baekeland, F., Lundwall, L.:

Laboratory Note. Effects of Metyl-Dopa on sleep
patterns in man

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 31, 269-273, Sept. 71

Baust, W.:

Die physiologischen Korrelate des Traumes
Fortschr. Med. 83, 337, 1965

Baust, W.:

Die Phänomenologie des Schlafes; in: Ermüdung, Schlaf
und Traum. Herausg. W. Baust

Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt 1971

Beecher, H.A.:

Measure of subjective responses, quantitative effects
of drugs; 1st ed. New York
Oxford University Press, 1951

Benninghoff, A., Goertler, K.:

Lehrbuch der Anatomie des Menschen; Band 3
Urban u. Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin, 1964

Berger, H.:

Über das Elektroencephalogramm des Menschen

Arch. Psychiat. Nervenkr. 94, 16-60, 1931

Berger, H.:

Über das Elektroencephalogramm des Menschen; XIII

Mitteilung Arch. Psychiat. Nervenkr. 106, 577-584, 1937

Bundesministerium f. Jugend, Familie und Gesundheit:

Dokumente zum Drogenproblem

Bonn-Bad Godesberg, Nov. 1972

Christenson, K.:

Employment of nuriate of morphine in medicine

Edinb. med. S.J. 35, 331-338, 1831

Crowly, T.J., Smith, E.S., Lewis, O.F.:

Paper prented before the Association for Psychophysio-
logical Study of Sleep

Denver 1968

Dement, W.C., Kleitman, N.:

The relation of eye movements during sleep to dream

activity: An objective method for the study of dreaming

J. Exp. Psychol. 53, 339, 1957

Dement, W.C., Kleitman, N.:

Cyclic variations in EEG during sleep and their relations
to eye movements, body motility and dreaming

Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 673, 1957

Eddy, N.B., Halbach, H., Isbell, H. und Severs, M.H.:

Drug Dependence: Its significance and characteristics

Bull.wld.Hlth.Org. 32, 721-733, 1965

von Felsinger, J.M., Lasagna, L., Beecher, H.K.:

Druginduced mood changes in man, 2. Personality and
reactions to drugs

J. Amer. med. Ass. 157, 1113-1119, 1955

Gibbs, E.A., Gibbs, E.L., Lennox, W.G.:

Effect on the electroencephalogram of certain drugs
which influence nervous activity

Arch. intern. Med. 60, 154-166, 1937

Gibbs, E.A., Gibbs, E.L., Lennox, W.G.:

Effect on the electrical activity of the cortex of
certain depressant and stimulant drugs-barbiturats,
morphine, benzedrine and adrenalin

J. Pharmacol. exp. Ther. 78, 1-10, 1943

Gilg, E., Schürhoff, P.N.:

Aus dem Reich der Drogen

Schwarzbeck-Verlag, Dresden, 1926

Hellbrügge, Th.:

Zeitliche Strukturen in der kindlichen Entwicklung

Monatsschrift Kinderheilkunde 113, 252, 1965

Hernandez-Peon, R.:

Acholinergic hypnogenic limbic forebrainhindbrain
circuit inaspects

Anatomo-Fonctionels de la Physiologie du Sommeil, a
Symposium edited by M. Jouvett, pp 63-84, 1965 Paris

Hesse, E.:

Rausch-, Schlaf- und Genußgifte

Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1971

Jouvett, M.:

Biogenic amines and the states of sleep

Science 163, 32, 1969

Jouvett, M.:

Neurophysiologie of the states of sleep

Physiol. Rev. 47, 117-177, 1967

Jovanović, U.J.:

Der Schlaf

Verlag J.A. Barth, München, 1969

Kay, D.C., Eisenstein, R.B. und Jasinski, D.R.:
Morphin Effects on human REM state, waking state
and NREM sleep
Psychopharmakologica 14, 406-416, 1969

Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970

Kielholz, P., Battegay, R.:
Aktuelle Probleme der Medikamentensucht in der Schweiz
Praxis 53, 447-453, 1964

Kin, S.:
Über Morphinismus
Keio J. Med. 4, 89-92, 1933

Kleitman, N.:
Sleep and wakefulness (II. Edition)
University of Chicago, Chicago Press, 1963

Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970

Lasagna, L., v. Felsinger, J.M., Beecher, H.K.:
Drug induced mood changes in man, 1. Observations of
healthy subjects, chronically ill patients and "postaddikts"
J. Amer. med. Ass. 157, 1006-1020, 1955

Lewis, S.A., Oswald, J., Evans, J.I., Akindele, M.O.,
Tompsett, S.L.:
Heroin and human sleep
Elektroec. Clin. Neurophysiol. 28, 374-381, 1970 Netherlands

Lösch, H., Mattke, D.J., Müller, S., Portugall, E.,
Wormser, R.:
Drogen-Fibel; Information über beruhigende, anregende u.
Bewußtseinsverändernde Mittel
Kindler Paperback, München, 1971

Matussek, N., Patschke, K.:

Beziehungen des Schlaf- und Wach-Rhythmus zum Noradrenalin- und Serotoningehalt im ZNS von Hamstern

Med. exp. 11, 81, 1964

Matussek, N., Schuster, J., Mantey, S.:

Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsel in Beziehung zum Schlaf- und Wachrhythmus

Arzneimittelforschung 16, 259, 1966

Pujol, J.F., Mouret, J., Jouvet, M., Glowinski, J.:

Increased turn-over of cerebral Norepinephrine during rebound of paradoxical sleep in the rat

Science 159, 112, 1968

Rechtschaffen, A., Kales, A.:

A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.

Public Health Services, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 1968

Roffwarg, H.P., Dement, W.C., Muzio, J.N., Fischer, C.:

Dream imagery: Relationship to rapid eye movements of sleep

Arch. Gen. Psychiatr. 7, 235, 1962

Römp, H.:

Chemische Zaubertränke

Kosmos Gesellschaft für Naturfreunde, Franksche Verlagshandlung, Stuttgart, 1950

Stille, G.:

Zur Wirkung von Morphin

Arzneimittelforschung, 21, 650-654, Mai 1971, Dtl.;

21, 997-1003, Juli 1971, Dtl.

Weitzmann, E.D., Mc Gregor, P., Moore, G., Jacoby, J.:

Paper presented before the Association for Physiological Study of Sleep

Denver 1968

Wikler, A.,:

Clinical and electrographic studies on the effects of
mescaline, N-allylnormorphin and morphin in man
J. nerv. ment. Dis. 120, 157-175, 1954

Williams, H.L., Lester, B.K., Coulter, J.D.:

Paper read before the Association for Psychophysio-
logical Study of Sleep
Denver 1968

Wood, A.:

New method of treating neurologia by the direct
application of opiates to the painful points
Edinb. med. S.J. 82, 265-281, 1855

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr.med. Th. Hellbrügge für die Überlassung des interessanten Themas und die bereitwillige Unterstützung sowie für die Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Herrn Dr. rer. nat. Meier-Köll schulde ich für manche wissenschaftliche Anregung und seine Unterstützung in technischen Fragen besonderen Dank. Fräulein A. Prause danke ich für die Hilfe bei der Reinschrift meiner Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 7. Januar 1948 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Alois Hofmann und seiner Frau Theresia, geb. Filser, in Bad Wörishofen geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Bad Wörishofen. Im Herbst 1959 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Kaufbeuren ein und erlangte dort im Juli 1968 das Zeugnis der Reife.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1968 an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Dort legte ich nach dem Wintersemester 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 7. August 1974. Derzeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der paediatrischen Abteilung im Städtischen Krankenhaus Harlaching.

